

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-195063

(43) 公開日 平成10年(1998) 7月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 0 7 D 277/30		C 0 7 D 277/30
A 6 1 K 31/425	A B E	A 6 1 K 31/425
	A B F	
31/44	A E M	31/44
31/505	A E D	31/505

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 121 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-286340

(22) 出願日 平成9年(1997)10月20日

(31) 優先権主張番号 特願平8-278347

(32) 優先日 平8(1996)10月21日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 中山 敬

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 武田 聡之

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 町永 信雄

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(74) 代理人 弁理士 今村 正純 (外1名)

最終頁に続く

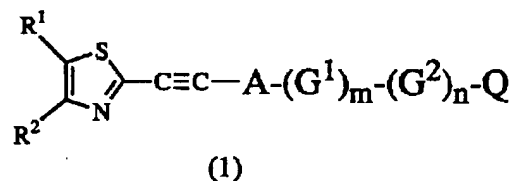
(54) 【発明の名称】 エチニルチアゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 ロイコトリエン拮抗作用と肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用とを併せ持ち、アレルギー性疾患の治療及び／又は予防薬の有効成分として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 式(1) [R¹ 及び R² は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基などを示し; Aは置換基を有することもあるフェニル基やピリジル基などを示し; G¹ は酸素原子、カルボニル基、エチニル基などを示し; G² は置換基を有することもあるフェニル基やピリジル基などを示し; m及びnは0または1を示し; Qはカルボキシ基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基などを示す] で表される化合物及びそれらの塩。

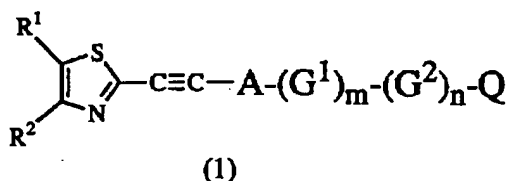
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



〔式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基、置換基を有することもあるシクロアルキル基、または R^1 と R^2 が一緒になって形成する環を意味し； A は置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるベンゾフラニル基、置換基を有することもあるベンゾ〔b〕チエニル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるピリド

〔1, 2-a〕ピリミジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアジニル基、または置換基を有することもある2H-クロメニル基を意味し； G^1 は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、基- NR^3 CO-、基- NR^4 -、基- NR^5 SO₂ -、基-SO₂ NR⁶ -、基-CONR⁷ -、基-C(=CHR⁸) -、または、基- CR^9 = CR^{10} - (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、水素原子、水酸基、または置換基を有することもあるアルキル基を意味し、 R^8 はシアノ基、カルボキシル基、または置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基を意味し、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基、置換基を有することもあるシクロアルキル基、置換基を有することもあるアリール基、または R^9 及び R^{10} が一緒になって形成する環を意味する。)を意味し； G^2 は置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、基- CHR^{11} - CHR^{12} -、または基- CR^{13} = CR^{14} - (CR^{15} = CR^{16}) y - (ここで、式中、 R^{11} と R^{12} は一緒になって形成する環を意味し、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基、置換基を有することもあるアリール基、 R^{13} と R^{14} または R^{15} と R^{16} が一緒になって形成する環を意味し、y は0から3の整数を意味する。)を意味し；m及びnは、それぞれ独立に、0または1の整数を意味し；Qはカルボキシル基、置換基

を有することもあるアルコキシカルボニル基、-CONH- (5-テトラゾリル) 基、置換基を有することもある5-テトラゾリル基、置換基を有することもある1, 2, 3-トリアゾリル基、置換基を有することもある2, 4-ジオキサチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有することもある4-オキソ-2-チオオキサチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有することもある5-オキソ-4-テトラゾリル基、置換基を有することもある3-(5-オキソ)-〔1, 2, 4〕オキサジアゾリジニル基、置換基を有することもある2-(3, 5-ジオキソ)-〔1, 2, 4〕オキサジアゾリニル基、置換基を有することもある5-(3-オキソ)-〔1, 2, 4〕オキサジアゾリジニル基、または置換基を有することもある3-(5-オキソ)-イソオキサゾリジニル基で表される基を意味する。)〕

(ただし、mおよびnが0であり、かつQがカルボキシル基またはアルコキシカルボニル基である場合を除く。)で表される化合物及びそれらの塩。

【請求項2】 式(1)中の R^1 が水素原子である請求項1または2に記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項3】 式(1)中の R^2 が置換基を有することもあるアルキル基または置換基を有することもあるシクロアルキル基である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項4】 式(1)中のAが置換基を有することもあるフェニル基である請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項5】 式(1)中のAで示される基がフェニル基であり、2-エチニルチアゾリル基と-(G^1)_m-(G^2)_n-Qで表される基とがメタ配置である請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項6】 式(1)中のQが5-テトラゾリル基である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項7】 式(1)中のm及びnが0である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項8】 式(1)中のm及びnが1であり、 G^1 が- NR^3 CO-であり、 G^2 が1または2以上の置換基を有することもあるフェニル基である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項9】 式(1)中の G^2 が1または2以上の置換基を有することもあるフェニル基であり、 G^1 とQとがパラ配置である請求項1ないし6または請求項8のいずれか1項に記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項10】 請求項1ないし9のいずれか1項に記載の化合物又はそれらの塩からなる医薬。

【請求項11】 請求項1ないし9のいずれか1項に記載の化合物又はそれらの塩を有効成分として含有するア

レルギー性疾患の治療及び／又は予防薬。

【請求項12】 請求項1ないし9のいずれか1項に記載の化合物又はそれらの塩を有効成分として含有するロイコトリエンが関与する疾患の治療及び／又は予防薬。

【請求項13】 請求項1ないし9のいずれか1項に記載の化合物又はそれらの塩を有効成分として含有するヒスタミンが関与する疾患の治療及び／又は予防薬。

【請求項14】 請求項1ないし9のいずれか1項に記載の化合物又はそれらの塩を有効成分として含有するロイコトリエン及びヒスタミンが同時に関与する疾患の治療及び／又は予防薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗アレルギー作用などの生理活性を有し、医薬の有効成分として有用なエチニルチアゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】アレルギー性疾患に分類される気管支喘息は気道の慢性炎症を特徴とする疾患であり、この原因物質としてロイコトリエン(LTs)、トロンボキサン A_2 (TXA $_2$)、血小板活性化因子(PAF)、ヒスタミン、プロスタグランジン(PG)等の様々な化学物質(炎症性メディエーター)が関与が知られている。これら炎症性メディエーターの1つであるロイコトリエン類は、アレルギー性の気管及び気管支疾患、アレルギー性の肺疾患、アレルギー性ショック、またはアレルギー性の各種炎症の発現に関与する主要な因子の一つと考えられている(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:1712-1716, 1983)。また、ペプチドロイコトリエン(LTs)はアラキドン酸の代謝によって産生される炎症性メディエーターであり、ロイコトリエンC $_4$ (LTC $_4$)、ロイコトリエンD $_4$ (LTD $_4$)、及びロイコトリエンE $_4$ (LTE $_4$)が知られている(Science, 220:568-575, 1983)。

【0003】これらロイコトリエン類の受容体(レセプター)に結合し、ロイコトリエン類と拮抗する生理活性物質(受容体拮抗薬)が数多く報告されている(Chimia 46:304-311, 1992、及びJ. Med. Chem. 1996, 39(14)2629-2654)。また、ロイコトリエン受容体拮抗薬の4-オキソ-8-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-(テトラゾール-5-イル)-4H-1-ベンゾピラン・ヘミヒドレート(アランルカスト: Drugs of the Future 1988, 13, 317-320)についての臨床成績が報告されつつあり[医学のあゆみ、164(4):225-247、1993;免疫薬理、12巻(2):116(222)-118(224)、1994;及び、臨床医薬、9(S-1):71-107, 1993など]、これら

のロイコトリエン受容体拮抗薬の有用性が認められつつある。

【0004】一方、肥満細胞、好酸球、好塩基球等は上記の炎症性メディエーターの産生細胞であり、アレルギー性の気管及び気管支疾患、アレルギー性の肺疾患、アレルギー性ショック、又はアレルギー性の各種炎症の病態において重要な役割を果たしている。代表的な炎症性細胞一つである肥満細胞では、感作された状態(抗原に対するIgE抗体が細胞表面のFcレセプターに結合した状態)で再び抗原に曝露されると細胞が活性化され、その結果、ヒスタミン、LTC $_4$ 等のケミカルメディエーターが遊離され、血管透過性亢進、毛細血管拡張、平滑筋攣縮等を引き起こす。

【0005】この一連の反応を抑制する薬剤として、ジソディウム・クロモグリケート(DSCG)[The Merck Index, 第9版 2585(1976)]及び9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン・カリウム塩(ペミロラスト・カリウム)(特開昭54-36294)等が知られている。抗アレルギー薬は、抗ヒスタミン作用を持つ塩基性抗アレルギー薬と、この作用を持たない酸性抗アレルギー薬とに分類されるが、ペミロラスト・カリウムは酸性抗アレルギー薬の代表例である。酸性抗アレルギー薬は抗ヒスタミン作用を有しないために口内乾燥感や眠気などの副作用がないことを特徴を有しており、気管支喘息やアレルギー性鼻炎に対してある程度の有効性が報告されている[現代医療、26巻(7)137(2143)-139(2145)、1994;現代医療、26巻(7)251(2257)-255(2261)、1994;及び、Progress in Medicine、13巻(10)、137(2247)-147(2257)、1993]。しかしながら、これらの薬剤は気管支喘息に適用できるものの、臨床的な満足度はさほど高くないという問題を有している。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】上記抗アレルギー薬が臨床的に満足されていない理由として、アレルギー性疾患を惹起する原因物質(炎症性メディエーター)は各個人により異なり、複数の原因物質が同時に関与していることが多いこと、及びその原因物質を特定する診断技術が一般に煩雑であることが挙げられる。従って、抗アレルギー剤を用いてアレルギー疾患の予防や治療を行う場合、従来の抗アレルギー剤のように単独の作用を有する薬剤よりも、複数の抗アレルギー作用を同時に発揮する薬剤の方が、より広範囲のアレルギー疾患の予防や治療に有用であることが期待される。また、このように複数の作用を有する単一の薬剤を投与することによって、複数の薬剤を同時投与した際の薬物相互作用による作用の減弱、多様な副作用の発現、又は医療経済性の低下など

の問題を回避できる可能性がある。

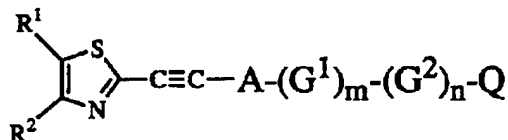
【0007】とりわけ、臨床的な治療及び／又は予防効果が証明されているロイコトリエンに対する拮抗作用と、ヒスタミンなどのメディエーターの遊離抑制作用とを併せ持つ化合物を提供することができれば、より広範囲なアレルギー性疾患の治療及び／又は予防が可能になるものと期待される。従って、本発明の課題は、気管支喘息に代表されるアレルギー性疾患の治療及び／又は予防薬を提供することであり、より具体的には、ロイコトリエン拮抗作用と肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用とを併せ持ち、アレルギー性疾患の治療及び／又は予防薬の有効成分として有用な化合物を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を達成するために鋭意研究を重ねた結果、下記の式で表されるエチニルチアゾール誘導体がロイコトリエン拮抗作用と肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用とを併せ持っていること、及び、該化合物を経口投与することにより、上記の二つの作用を同時に、かつ持続的に発現させることができることを見いだした。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0009】すなわち本発明は、一般式(1)：

【化2】



(1)

〔式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基、置換基を有することもあるシクロアルキル基、または R^1 と R^2 が一緒になって形成する環を意味し； A は置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるベンゾフラニル基、置換基を有することもあるベンゾ[b]チエニル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるピリド[1, 2- a]ピリミジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアジニル基、または置換基を有することもある2H-クロメニル基を意味し； G^1 は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、基- NR^3 CO-、基- NR^4 -、基- NR^5 SO₂-、基-SO₂NR⁶-、基-CONR⁷-、基-C(=CHR⁸)-、または、基- CR^9 = CR^{10} -（ここで、式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は水素原子、水酸基、または置換基を有するこ

ともあるアルキル基を意味し、 R^8 はシアノ基、カルボキシル基、または置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基を意味し、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基、置換基を有することもあるシクロアルキル基、置換基を有することもあるアリール基、または R^9 及び R^{10} が一緒になって形成する環を意味する。)を意味し； G^2 は置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、基- CHR^{11} - CHR^{12} -、または基- CR^{13} = CR^{14} -(CR^{15} = CR^{16}) y -（ここで、式中、 R^{11} と R^{12} は一緒になって形成する環を意味し、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基、置換基を有することもあるアリール基、 R^{13} と R^{14} または R^{15} と R^{16} が一緒になって形成する環を意味し、 y は0から3の整数を意味する。)を意味し； m 及び n は、それぞれ独立に0または1の整数を意味し； Q はカルボキシル基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、-CONH-(5-テトラゾリル)基、置換基を有することもある5-テトラゾリル基、置換基を有することもある1, 2, 3-トリアゾリル基、置換基を有することもある2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有することもある4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有することもある5-オキソ-4-テトラゾリル基、置換基を有することもある3-(5-オキソ)-[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル基、置換基を有することもある2-(3, 5-ジオキソ)-[1, 2, 4]オキサジアゾリニル基、置換基を有することもある5-(3-オキソ)-[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル基、または置換基を有することもある3-(5-オキソ)-イソオキサゾリジニル基で表される基を意味する。)]

(ただし、 m および n が0であり、かつ Q がカルボキシル基またはアルコキシカルボニル基である場合を除く。)で表される化合物及びそれらの塩を提供するものである。

【0010】上記発明の好ましい態様によれば、式

(1)中の R^1 が水素原子である上記化合物及びそれらの塩；式(1)中の R^2 が置換基を有することもあるアルキル基または置換基を有することもあるシクロアルキル基である上記化合物及びそれらの塩；式(1)中の A が置換基を有することもあるフェニル基である上記化合物及びそれらの塩；式(1)中の A で示される基がフェニル基であり、2-エチニルチアゾリル基と-(G^1)-(G^2) _{n} - Q で表される基とがメタ配置である上記化合物及びそれらの塩；式(1)中の Q が5-テトラゾ

リル基である上記化合物及びそれらの塩；式(1)中のm及びnが0である上記化合物及びそれらの塩；式(1)中のm及びnが1であり、 G^1 が $-NR^3CO-$ であり、 G^2 が1個または2個以上の置換基を有することもあるフェニル基である上記化合物及びそれらの塩；並びに、式(1)中の G^2 が1個または2個以上の置換基を有することもあるフェニル基であり、 G^1 とQとがパラ配置である上記化合物及びそれらの塩が提供される。

【0011】本発明の別の態様によれば、上記化合物又はそれらの塩からなる医薬；並びに、その好ましい態様として、上記化合物又はそれらの塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患の治療及び／又は予防薬が提供される。また、上記化合物又はそれらの塩を有効成分として含有するロイコトリエンが関与する疾患、好ましくはロイコトリエンが関与するアレルギー性疾患の治療及び／又は予防薬；並びに、該疾患がロイコトリエンの発現過多に起因するアレルギー性疾患である上記治療及び／又は予防薬が提供される。さらに、上記化合物又はそれらの塩を有効成分として含有するヒスタミンが関与する疾患、好ましくはヒスタミンが関与するアレルギー性疾患の治療及び／又は予防薬；並びに、該疾患がヒスタミンの発現過多に起因するアレルギー性疾患である上記治療及び／又は予防薬が提供される。

【0012】また、本発明の特に好ましい態様により、上記化合物又はそれらの塩を有効成分として含有するロイコトリエン及びヒスタミンが関与する疾患、好ましくはロイコトリエン及びヒスタミンが関与するアレルギー性疾患の治療及び／又は予防薬；並びに、該疾患がロイコトリエン及びヒスタミンの発現過多に起因するアレルギー性疾患である上記治療及び／又は予防薬が提供される。さらに、本発明の別の態様によれば、ロイコトリエン及び／又はヒスタミンが関与する疾患、好ましくはロイコトリエン及び／又はヒスタミンが関与するアレルギー性疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記化合物又はそれらの塩から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；並びに、上記アレルギー性疾患の治療及び／又は予防剤の製造のための上記化合物又はそれらの塩の使用が提供される。

【0013】

【発明の実施の形態】本明細書において「アルキル基」とは、例えば、炭素数1から12の直鎖状若しくは分枝鎖状の飽和炭化水素を意味しており、「シクロアルキル基」とは、例えば、3から8員の環状アルキル基を意味している。また、「ハロゲン原子」という用語は、特に言及しない場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子のいずれも含む概念として用いる。「アルコキシル基」としては、例えば、炭素数1から12の直鎖状若しくは分枝鎖状のアルコキシル基を用いることができる。

【0014】 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基、置換基を有することもあるシクロアルキル基、または R^1 と R^2 が一緒になって形成する環を意味する。アルキル基としては、好ましくは、炭素数1から8の直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、より好ましくは炭素数1から5の直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を用いることができる。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、第三ブチル基、及びペンチル基等などを用いることができる。上記アルキル基に結合する置換基としては、例えば、ハロゲン原子、フェニル基、メトキシフェニル基、ハロゲノフェニル基、ベンジル基、メトキシベンジル基、ジメトキシベンジル基、又はハロゲノベンジル基等から選ばれる1個又は2個以上、好ましくは1個の置換基を挙げることができる。ハロゲノフェニル基としてはクロルフェニル基、ハロゲノベンジル基としてはクロルベンジル基などを用いることができる。

【0015】 R^1 及び R^2 が示すシクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3から5のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、及びシクロペンチル基を用いることができる。上記シクロアルキル基に結合する置換基としては、例えば、ハロゲン原子等を挙げることができる。 R^1 と R^2 とが一緒になって形成する環としては、5ないし8員環、好ましくは6又は7員環を挙げることができ、例えば、シクロヘキサン環、ベンゼン環またはシクロヘプタン環等を用いることができる。 R^1 及び R^2 の組み合わせとしては、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換基を有することもあるアルキル基又は置換基を有することもあるシクロアルキル基である場合が好ましい。

【0016】Aは置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるベンゾフラニル基、置換基を有することもあるベンゾ[b]チエニル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるピリド[1, 2-a]ピリミジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアジニル基、または置換基を有することもある2H-クロメニル基を意味する。置換基としては1個又は2個以上、好ましくは1個のハロゲン原子を用いることができる。Aが置換基を有することもあるフェニル基であることが好ましい。

【0017】 G^1 は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、基 $-NR^3CO-$ 、基 $-NR^4-$ 、基 $-NR^5SO_2-$ 、基 $-SO_2NR^6-$ 、基 $-CONR^7-$ 、基 $-(C=CHR^8-$ 、または基 $-CR^9=CR^{10}-$ を意味

する。これらのうち、基-NR³ CO-が好ましい。上記の基において、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、それぞれ、水素原子、水酸基、または置換基を有することもあるアルキル基を意味している。アルキル基としては、好ましくは、炭素数1から8の直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、より好ましくは炭素数1から5の直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を用いることができる。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、又はペンチル基等を用いることができる。上記のアルキル基は、例えば、ハロゲン原子、置換基を有することもあるフェニル基、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基等から選ばれる1個又は2個以上の置換基、好ましくは1個の置換基を有していてもよい。R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷はそれぞれ水素原子であることが好ましい。

【0018】R⁸は、シアノ基、カルボキシ基、または置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基を意味する。アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、または4-メトキシベンジルカルボニル基を挙げることができる。R⁹及びR¹⁰はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基、置換基を有することもあるシクロアルキル基、置換基を有することもあるアリール基、またはR⁹及びR¹⁰が一緒になって形成する環を意味する。シクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3から5のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、及びシクロペンチル基を用いることができる。上記シクロアルキル基に結合する置換基としては、例えば、ハロゲン原子等を挙げることができる。R⁹及びR¹⁰が一緒になって形成する環としては、5ないし8員環、好ましくは6又は7員環を挙げることができる。例えば、シクロヘキサン環、ベンゼン環またはシクロヘプタン環等を用いることができる。アリール基としてはフェニル基などを用いることができ、アリール基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子等を用いることができる。R⁹及びR¹⁰が水素原子であることが好ましい。

【0019】G²は置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、基-CHR¹¹-CHR¹²-、または基-CR¹³=CR¹⁴-(CR¹⁵=CR¹⁶)_yを意味する。上記フェニル基などに存在する置換基の個数は特に限定されず、1個又は2個以上の置換基が存在していてもよい。特に、上記フェニル基については、2個以上の置換基が存在していることが好ましい場合もある。このような置換基は、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有することあ

るアミノ基、置換基を有することもあるアルキル基、置換基を有することもあるアルケニル基、置換基を有することもあるアルキニル基、水酸基、置換基を有することもあるアルコキシ基、置換基を有することもあるアルキルまたはアリールチオ基、置換基を有することもあるアルキルまたはアリールスルホニル基、置換基を有することもあるアルキルまたはアリールスルフィニル基、カルボキシ基、または置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基などから選ばれる。R¹¹及びR¹²が一緒になって形成する環としては、例えば、炭素数3から6の環状アルキル基を挙げることができ、具体的には、シクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、又はシクロヘキセン環などを好適に用いることができる。

【0020】上記の基において、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、及びR¹⁶はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるアルキル基、または置換基を有することもあるアリール基、R¹³とR¹⁴とが一緒になって、またはR¹⁵とR¹⁶とが一緒になって形成する環を意味する。R¹³及びR¹⁴は水素原子、ハロゲン原子、又は置換基を有することもあるアルキル基であることが好ましく、R¹⁵、及びR¹⁶は水素原子であることが好ましい。R¹³とR¹⁴とが一緒になって、またはR¹⁵とR¹⁶とが一緒になって形成する環としては、シクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、シクロヘキサン環、又はシクロヘキセン環などを挙げることができる。yは0から3の整数を意味し、好ましくは0または1である。

【0021】式(1)においてm及びnは、0または1の整数を意味する。m及び/又はnが0の場合には、G¹及び/又はG²は単結合を示す。Qはカルボキシ基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、-CONH-(5-テトラゾリル)基、置換基を有することもある5-テトラゾリル基、置換基を有することもある1, 2, 3-トリアゾリル基、置換基を有することもある2, 4-ジオキサチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有することもある4-オキソ-2-チオキサチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有することもある5-オキソ-4-テトラゾリル基、置換基を有することもある3-(5-オキソ)-[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル基、置換基を有することもある2-(3, 5-ジオキソ)-[1, 2, 4]オキサジアゾリニル基、置換基を有することもある5-(3-オキソ)-[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル基、または置換基を有することもある3-(5-オキソ)-イソオキサゾリル基を意味するが、これらのうち、5-テトラゾリル基が好ましい。

【0022】式(1)の化合物においてR¹及びR³は水素原子であることが好ましい。Aはフェニル基であることが好ましく、Aを介して2-エチニルチアゾリル基

と基-(G¹)_m-(G²)_n-Qとがメタ配置で結合していることが好ましい。Qは5-テトラゾリル基であることが好ましい。mが1のとき、G¹が基-NR³CO-であることが好ましく、nが1のとき、G²がフェニル基であることが好ましい。G²がフェニル基を示す場合、フェニル基上には1個の置換基又は2個以上の置換基が存在していてもよいが、2個以上の置換基が存在する場合にはそれらは同一でも異なってもよい。フェニル基上の置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、ヒドロキシメチル基、アセトキシメチル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、エチニル基、又は1-プロピニル基等のアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基；エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基等のアルコキシ基；エチルチオ基、n-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ベンジルチオ基、2-ヒドロキシエチルチオ基などのアルキルチオ基、及びこれらのアルキルチオ基の硫黄原子を酸化して得られるアルキルスルフォニル基；メチルアミノ基、n-ブチルアミノ基等のアルキルアミノ基等を用いることができる。

【0023】R²としてはシクロブチル、イソプロピル、tert-ブチル、又はシクロプロピル基が好ましい。Aが置換基を有するフェニル基である場合、該置換基としてはフッ素原子が好ましい。A及びG²がそれぞれ置換基を有するフェニル基を示す場合、それぞれのフェニル基上の置換基を種々組み合わせて得られる化合物はいずれも本発明の化合物の範囲に包含されることはいうまでもない。

【0024】本発明の好ましい化合物として、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール；5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール；5-(3-(2-(4-シクロプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール；5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール；5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール；5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール；5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール；5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-1H-テトラゾール；5-(3-(2-クロロ-2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テト

ラゾール；5-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-1H-テトラゾール；5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-ピリジル)-1H-テトラゾール；5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾオキサゾリル)-1H-テトラゾール；5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾール；5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-オキソ-2H-ベンゾピラン-3-イル)-1H-テトラゾール；及び3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4H-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-オン等の化合物を挙げることができる。

【0025】また、さらに好ましい化合物として、式(1)中のm及びnが1であり、A及びG²がフェニル基である化合物、例えば、N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド；N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド；N-(2-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド；N-(2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド；N-(2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド；N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド；N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド；N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド；N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド；N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド；N-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド；N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド；

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチルチオ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-アミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-ビニルベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメトキシベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2, 6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; 及びN-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2, 6-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド等を挙げることができる。上記化合物のR²部分であるシクロブチル基をシクロプロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等に置換した化合物も同様に本発明の好ましい化合物である。

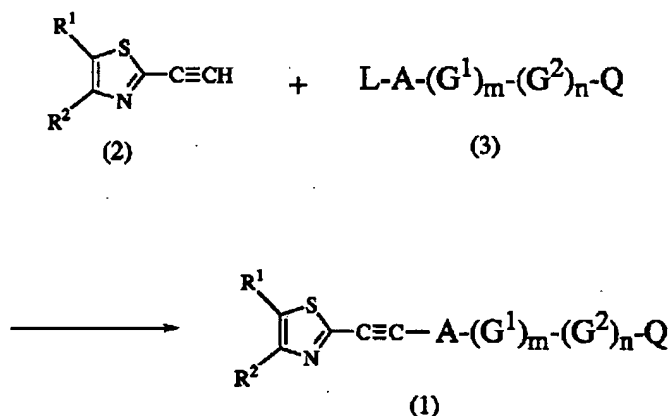
【0026】さらに、同様に製造可能な化合物として、例えば、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-メチルチオ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-メチルスルフィニル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-メチルアミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-(2-フルオロエトキシ)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロ)エトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチルスルフィニル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-n-ブチルアミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)チオ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-エチニル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(1-プロペニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; 及びN-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-プロ

6-フルオロフェニル)-2-アミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-ブチルアミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2, 6-ジクロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-6-メチルアミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-アミノ-6-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-6-メチルスルフィニル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-フルオロエトキシ)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチルスルフィニル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-n-ブチルアミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)チオ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-エチニル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(1-プロペニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド; 及びN-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-プロ

ペニル) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミド等を挙げることができる。上記化合物のR² 部分であるシクロブチル基をシクロプロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等に置換した化合物についても、同様に合成可能な化合物である。

【0027】式(1)で表される本発明の化合物は、置換基の種類により、1個又は2個以上の不斉炭素有する場合があるが、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学的に純粋な任意の異性体、任意の光学異性体の混合物、又はラセミ体は、いずれも本発明の範囲に含まれる。また、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体の任意の混合物も本発明の範囲に含まれる。さらに、例えば、テトラゾール基などを有する本発明の化合物には互変異性体が存在する場合があるが、それぞれの互変異性体又はそれらの任意の混合物も本発明の範囲に含まれることを理解すべきである。本発明の化合物

[スキーム1]



【0029】[スキーム1]に示す2-エチルチアゾール(2)は公知の方法で製造可能である。2-エチルチアゾール(2)と化合物(3)とを、それ自体文献公知の方法に従って、適宜の不活性溶媒中、例えばテトラヒドロフラン若しくは1,2-ジメトキシエタンなどの不活性エーテル系溶媒、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルアミンなどの有機アミン系溶媒、またはN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、0℃～溶媒の沸点の範囲の温度下でカップリングさせることにより、式(1)の化合物を製造することができる。反応は、トリフェニルホスフィン及びヨウ化第一銅の存在下または非存在下で行ってもよく、パラジウム[2]アセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0]またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[2]ジクロライドを触媒量、好ましくは0.1～10%モル程度の量添加してもよい。反応を窒素またはアルゴン等の不活性気体の気流下で行うこともできる。

は、置換基の種類によっては酸付加塩又は塩基付加塩を形成する場合があり、さらに、遊離形態の化合物またはその塩の形態の化合物が水和物又は溶媒和物として存在する場合があるが、これらは全て本発明の範囲に含まれる。

【0028】本発明の化合物は、例えば、以下の[スキーム1]から[スキーム8]に従って合成することができる。式(1)で表される化合物は、[スキーム1]に示すように、エチルチアゾール類(2)と式(3)の化合物とのカップリング反応によって製造することができる(スキーム中、R¹、R²、A、G¹、G²、Q、m、及びnは前記と同義であり、Lはポリフルオロスルフォニアルコキシル基、または臭素若しくはヨウ素などの脱離基を表す)。

【化3】

【0030】式(1)で示される化合物において、Qが置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基の場合には、該化合物を酸性またはアルカリ加水分解に付することにより、対応の遊離カルボン酸型化合物に変換することができる。また、Qが環状の複素環基であって、その環状に置換ベンジル基、または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基などの保護基が置換基として存在している場合には、これらの化合物を公知の脱保護反応に付することにより、Qが酸性の水素原子を有する遊離形態の環状酸性基である化合物を製造することができる。例えば、置換ベンジル基、4-メトキシベンジル基が置換基として存在する場合には、生成するカチオンのスカベンジャーであるアニソールなどの存在下で、トリフルオロ酢酸中で0℃から溶媒の沸点の温度の範囲、好ましくは室温から溶媒の沸点温度の範囲で反応を行うことによって置換ベンジル基や4-メトキシベンジル基を除去することができる。また、複素環上に2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基などを保護基として有す

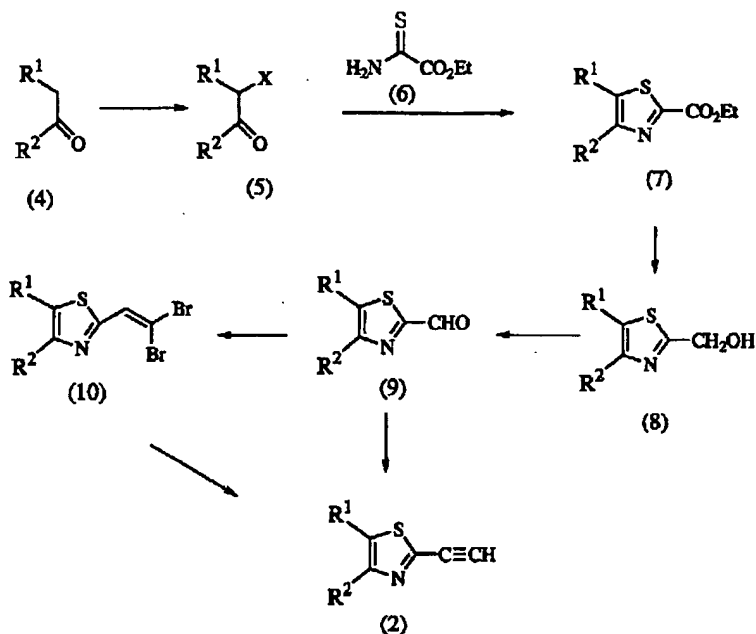
る化合物は、例えばテトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドまたはセシウム・フルオリドで処理することにより、該保護基を除去することができる。この反応の際、等量の酢酸を加えてもよい。

【0031】以下の〔スキーム2〕には、上記反応に原

料化合物として用いられる2-エチニルチアゾール(2)の合成法を示した(スキーム中、 R^1 及び R^2 は前記と同義であり、Xは塩素原子又は臭素原子を表す)。

〔化4〕

〔スキーム2〕



【0032】2-チアゾールエステル類(7)は、2-ハロゲノケトン類(5)〔それ自体公知であるか、公知の方法により化合物(4)から容易に製造でき、市販品を入手可能な場合もある〕と、市販品を入手可能なチオアミド化合物〔エチル・チオオキサメート(6)〕とをエチルアルコールなどの不活性アルコール系溶媒中または酢酸中で0℃～溶媒の沸点の範囲の温度下に反応させることによって製造することができる。エステル体

(7)は公知の還元方法でアルコール体(8)に変換することができる。還元反応は、例えば水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用い、エチルアルコールなどの不活性アルコール系溶媒中で、-20～50℃の範囲、好ましくは0℃～室温下に行うことができる。アルコール体(8)は1級水酸基をアルデヒドに酸化する公知の方法に従ってアルデヒド体(9)に変換できる。この酸化反応は、例えば、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒中で、-78℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは-78℃～室温下にクロム酸類を用いた酸化またはスワーン(Swern)酸化等を行うか、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒中またはアセトンなどの不活性ケトン系溶媒中で、0℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは室温～溶媒の沸点の範囲の温度下に活性二酸化マ

ンガンと処理することにより行うことができる。

【0033】2-エチニルチアゾール(2)はアルデヒド体(9)から次の方法で合成することもできる。リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムヘキサメチルジシラジドを塩基として用い、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中でトリメチルシリルジアゾメタンまたはジアゾメタンを-100℃～-20℃、好ましくは-50℃以下で処理することによってジアゾメタン類のカルバニオンを生成させる。このカルバニオンを含む溶液に2-チアゾールカルバルデヒド(9)を好ましくは-50℃以下の温度で加え、ついで0℃～室温に昇温することによって転位成績体である2-エチニルチアゾール(2)を得ることができる。

【0034】別法として、2-エチニルチアゾール(2)を次のように合成してもよい。文献記載の方法に従い、2-チアゾールカルバルデヒド(9)を、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒中で、例えば、四臭化炭素及びトリフェニルホスフィン等のリン試薬と-20℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは0℃度～室温下に反応させることにより、1,1-ジブromo-2-(2-チアゾリル)エチレン体(10)を得ることができる。ついで、化合物(10)をテトラヒドロフラ

ンなどの不活性エーテル系溶媒中で、 -78°C ～室温、好ましくは $-78\sim 0^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度下に、1.8～3等量程度のn-ブチルリチウムなどの有機アルキルリチウムと処理した後、 $-78\sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲、好ましくは 0°C 以下の低温下に希塩酸などの希鉱酸または飽和塩化アンモニウム水溶液等で中和することにより2-エチニルチアゾール(2)を得ることができる。

【0035】[スキーム1]に用いられる化合物(3)

【スキーム3】

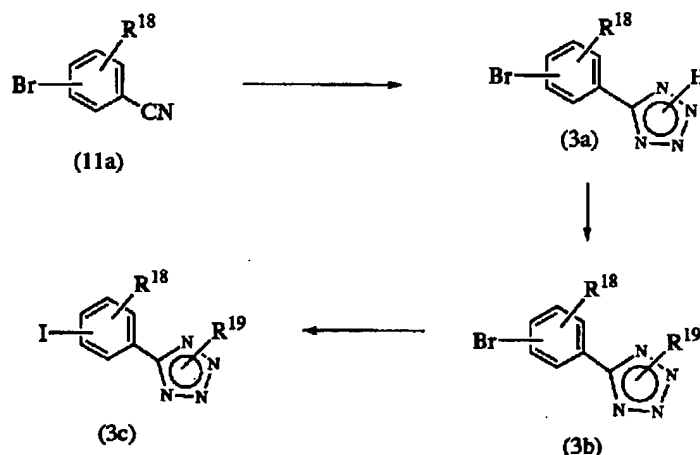


【0036】下記[スキーム3A]には、「スキーム3」に従う反応の具体的例示として、Aがフェニル基、m及びnが0、Lが臭素原子、 R^{17} がシアノ基である化合物(11a)から、Qが4-メトキシベンジル基又は2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を保護基として有するテトラゾリル基である化合物(3b)、及びLがヨウ素原子である化合物(3c)を合成する方法を

示す(スキーム中、 R^{18} は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有するアルキル基、置換基を有するアルコキシ基、またはアルコキシカルボニル基を示し、 R^{19} は4-メトキシベンジル基又は2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を意味する。)

【化6】

【スキーム3A】



【0037】ベンズニトリル体(11a)はそれ自体公知であるか、又は公知の方法により製造でき、シアノ基をテトラゾリル基に変換する公知の反応に従って、ベンズニトリル体(11a)からテトラゾール体(3a)を製造することができる。例えば、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、ベンズニトリル体(11a)をアルミニウムアジドまたはアンモニウムアジドと例えば室温～溶媒の沸点の範囲の温度下に処理することによりテトラゾール体(3a)を得ることができる。上記反応に用いられるアルミニウムアジド又はアンモニウムアジドは、公知の方法に従い、ナトリウムアジ

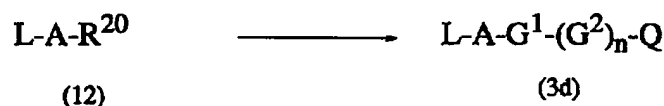
ドを塩化アルミニウム、又は塩化アンモニウム、ピリジン塩酸塩などの4級アンモニウム塩で処理することにより容易に調製することができる。

【0038】テトラゾール体(3a)は、次のカップリング反応を行うために好適な保護基を導入しておくことが好ましい。保護基としては先に説明した置換ベンジル基、または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基が好ましい。保護基の導入の反応条件は以下のとおりである。例えば、テトラゾール体(3a)をN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、例えば炭酸カリウムの無機塩基の存在下に、4-メトキシベンジ

ルクロリドまたは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドと0℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは室温から80℃の範囲の温度で処理することによって保護基を導入することができる。一般的に、テトラゾリル基のアルキル化は1位置換体と2位置換体との混合物を与えるが、両者はシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって分離することができる。化合物(3)の脱離基としてはヨウ素原子が好ましく、公知の方法に従って、化合物(3b)の臭素原子をヨウ素原子に変換することにより化合物(3c)を得ることができる。例えば、N、N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、化合物(3b)をヨウ化第一銅及びヨウ化カリウムと好ましくは80℃から溶媒の沸点の範囲の温度で加熱することにより化合物(3c)を製造することができる。

【0039】下記の[スキーム4]には、化合物(1

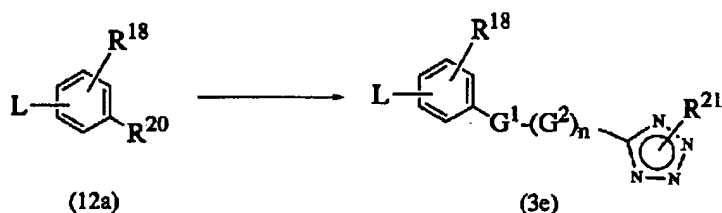
[スキーム4]



【0041】

【化8】

[スキーム4A]



【0042】R²⁰がホルミル基またはアセチル基であるベンズアルデヒド誘導体又はアセトフェノン誘導体(12a)から、G¹が基-CR⁹=CR¹⁰-である化合物(3e)(R⁹及びR¹⁰は前記と同義である。)を合成するには、Wittig反応又はHorner-Wadsworth-Emmons反応によってベンズアルデヒド誘導体又はアセトフェノン誘導体(12a)のカルボニル基からG¹を形成した後、末端シアノ基を同様にテトラゾリル基に変換し、保護基として4-メトキシベンジル基又は2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基などを導入すればよい。G¹が基-(C=O)-または基-(C=CHR⁸)-である式(3e)の化合物は、R²⁰がN-メトキシ-N-メチルカルバモイル基である化合物(12a)から合成できる(R⁸は前記と同義である。)

2)からG¹を完成させることによって化合物(3d)を合成する方法を示す。また、[スキーム4A]には、Aがフェニル基である化合物(12a)から、Qが保護基として4-メトキシベンジル基又は2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を有する5-テトラゾール基である化合物(3d)を合成する方法を示した[スキーム中、L、A、G¹、G²、n、Q及びR¹⁸は前記と同義であり、mは1であり、R²⁰はホルミル基、アセチル基、カルボキシル基、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル基、置換基を有することもあるアミノ基、チオール基、又はクロルスルフォニル基を表し、R²¹は4-メトキシベンジル基または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を表す。]

【0040】

【化7】

【0043】R²⁰がN-メトキシ-N-メチルカルバモイル基である化合物(12a)は対応するベンゾイルクロリドと、市販品を入手可能なN、O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩とから公知の方法で容易に調製することができる。この化合物と文献記載の方法で製造した1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールとを、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中でn-ブチルリチウムなどの有機アルキルリチウムと-100℃～室温の範囲の温度で処理し、ついで低温下に希塩酸などの希鉱酸または飽和塩化アンモニウム水溶液等で中和処理することにより化合物(3e)を調製できる。さらに、化合物(3)が有するカルボニル基を、種々のWittig反応試薬、またはHorner-Wadsworth-Emmons反応試薬を用いて処理することにより、基-(C=CHR⁸)-を有する化合物

(3e)を製造することができる。

【0044】 G^1 が基 $-NR^4-$ である化合物(3e) (R^4 は前記と同義である。)は、 R^{20} が置換基を有することもあるアミノ基であるアニリン誘導体(12a)を、ブロムシアン等のシアノ化の試薬で基 $-NR^4-C\equiv N$ とした後、前記と同様にしてシアノ基のテトラゾール化と保護基の導入とを行うことにより製造することができる。また、 G^1 が基 $-NR^3-CO-$ である化合物(3e) (R^3 は前記と同義である。)は、 R^{20} が置換基を有することもあるアミノ基であるアニリン誘導体(12a)を置換基を有することもあるシアノベンゾイルクロリド誘導体と縮合して G^1 の基 $-NR^3-CO-$ を形成した後、同様にシアノ基のテトラゾール化と保護基の導入とを行うことにより製造することができる。さらに、 G^1 が基 $-NR^5-SO_2-$ である化合物(3e) (R^5 は前記と同義である。)は、 R^{20} が置換基を有することもあるアミノ基であるアニリン誘導体(12a)を置換基を有することもあるシアノベンゼンスルフォニルクロリド誘導体と縮合して G^1 の基 $-NR^5-SO_2-$ を形成した後、同様にシアノ基のテトラゾール化と保護基の導入とを行うことにより製造することができる。

【0045】上記の反応で用いるアニリン誘導体(12a)は、市販品を入手可能であるか、又はニトロベンゼン誘導体の還元により容易に製造することが可能である。また、安息香酸誘導体をCurtius転位反応に付することによっても製造可能である。例えば、第3-ブチルアルコール中で、またはさらにトルエンなどの不活性芳香族炭化水素系溶媒を組み合わせた混合溶媒中で、トリエチルアミンなどの有機アミン系塩基の存在下に安息香酸誘導体をジフェニルフォスフォルアジド等の酸アジド化試薬と0℃から溶媒の沸点の範囲で、好ましくは室温から溶媒の沸点の範囲の温度で反応させることにより、Curtius反応成績体であるアシルアミノ体を得ることができる。このアシルアミノ体を塩酸またはトリフルオロ酢酸等の酸で処理することによってアニリン誘導体(12a)に導くことができる。

【0046】置換基を有することもあるアルキル基をもつアルキルアニリン誘導体(モノ置換アニリン、12a)は、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、一級アミンであるアニリン誘導体を炭酸カ

リウム等の塩基の存在下にブロム酢酸エステル類等の活性ハライドと反応させることによって直接製造することが可能である。また、一級アミンであるアニリン誘導体を無水トリフルオロ酢酸を用いてトリフルオロアセチル化した後、炭酸カリウム等の塩基の存在下に置換基を有することもあるアルキルハライド、好ましくはイオド体と反応させ、さらに脱トリフルオロアセチル化を行うことによってもモノ置換アニリン誘導体(12a)を製造することが可能である。さらに、 R^{20} が置換基を有することもあるアルキル基で、その置換基が水酸基であるN-ヒドロキシアニリン誘導体(12a)は、ニトロベンゼン誘導体を含水エタノール中で塩化アンモニウムの存在下に亜鉛末還元を行うことによって調製することができる。

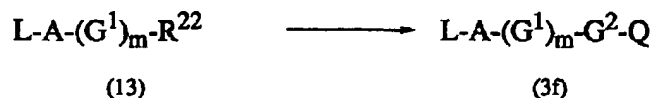
【0047】 G^1 が酸素原子または硫黄原子である化合物(3a)は、 R^{20} が $-SH$ 若しくは $-OH$ であるベンゼンチオール誘導体またはフェノール誘導体(12a)から合成できる。例えば、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、上記の1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールを、臭素またはヨウ素の共存下にリチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムヘキサメチルジシラジドと-100℃～室温の範囲の温度で処理することにより、5位に臭素またはヨウ素原子を有する1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール誘導体を製造することができる。この5-ブロモ又は5-イオド-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールを、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、ベンゼンチオール誘導体またはフェノール誘導体(12a)と炭酸カリウムなどの無機塩基またはトリエチルアミンなどの有機アミンの存在下に処理して化合物(3d)を合成することができる。

【0048】[スキーム5]には、化合物(13)から G^2 を完成させることによって化合物(3f)を合成するスキームを示した(スキーム中、L、A、 G^1 、 G^2 、m、Q、及び R^{18} は前記と同義であり、nは1であり、 R^{22} は置換基を有することあるエチニル基、アミノ基、チオカルバモイル基、プロモアセチル基、又はクロロアセチル基を表す。)

【0049】

【化9】

[スキーム5]

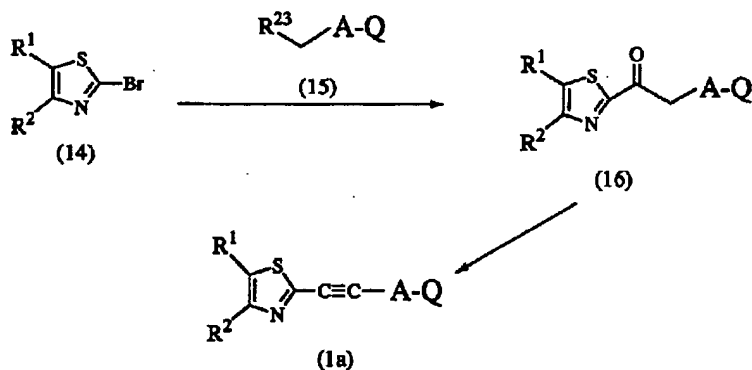


【0050】 R^{22} が置換基を有することあるエチニル基であり、mが0であるエチニルベンゼン誘導体(13)から、 G^2 がイソオキサゾリル基である化合物

(3)を合成することができる。原料化合物となるエチニルベンゼン誘導体(13)は、エチル・プロピオール酸とアリールハライド、好ましくはイオドベンゼン誘導体

とから、前記の有機パラジウム(0価又は2価)触媒を用いたカップリング反応によって製造することができる。トルエンなどの不活性化炭化水素系溶媒中、またはテトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中でアルキルニトロ化合物をイソシアン酸フェニルなどの脱水剤で処理してニトリルオキシドを生成させた後、このニトリルオキシドを上記エチニルベンゼン誘導体(13)と反応させることにより、[2+3]環化付加体であるイソキサゾール誘導体(3f)を製造することができる。R²²がアミノ基であり、mが0であるアニリン誘導体(13)から、G²がピリミジニル基である化合物(3f)は、N-(カルボメトキシ)-メトキシメチレンアセタミド誘導体とアニリン誘導体(13)とを、例えばトルエンまたはキシレンなどの高沸点炭化水素系溶媒中で、好ましくは100℃から溶媒の沸点の範囲の温

[スキーム6]



【0053】市販品を入手可能であるか、それ自体が公知または公知の方法で製造可能な2-ブromoチアゾール誘導体(14)(例えば、公知のハロケトン類とチオ尿素との脱水縮合により容易に得られる2-アミノチアゾール類から、文献記載の方法に従って、ジアゾニウム塩を経由したSandmeyer反応によるブrom化によって製造可能である)を、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、-78℃~室温、好ましくは-78~0℃の範囲の温度下に1.8~3等量のn-ブチルリチウムなどのアルキルリチウムまたはメチルマグネシウムブロミド等のグリニャー試薬と処理する金属交換反応に付し、ついで、化合物(15)と、例えば-78~30℃の範囲、好ましくは0℃から室温の範囲の低温下に反応させ、その後、0℃以下の温度で希塩酸などの希鉱酸または飽和塩化アンモニウム水溶液等で中和することにより、対応の2-(1-オキソエチル)チア

ゾール(16)を製造することができる。続いて、2-(1-オキソエチル)チアゾール(16)を1,2-二塩化エチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒に溶解し、-10℃~室温の範囲の温度下にトリフェニルフォスフィンオキシド及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物を加え、この混合物を-10℃~溶媒の沸点の範囲、好ましくは室温から溶媒の沸点の範囲の温度で反応させることによって、目的のエチニルチアゾール(1b)を製造することができる。

【0051】[スキーム6]には、三重結合部分の形成工程を含む式(1)の化合物の製造方法の例示として、2-ブromoチアゾール誘導体(14)から三重結合部分を形成することによって、m及びnが0であるエチニルチアゾール誘導体(1a)を合成するスキームを示した(スキーム中、R¹、R²、A、及びQは前記と同義であり、R²³はアルコキシカルボニル基またはN-メトキシ-N-メチルカルバモイル基等の活性アミドを表す。)

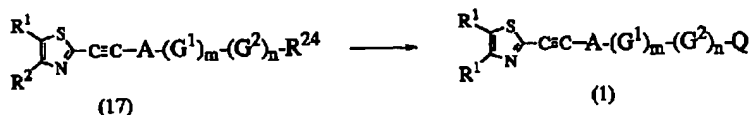
【0052】

【化10】

【0054】[スキーム7]には、化合物(17)からQを完成させることによって式(1)の化合物を合成する方法を示した(スキーム中、R¹、R²、A、G¹、G²、m、n、及びQは前記と同義であり、R²⁴はホルミル基、カルボキシル基、またはシアノ基を表す。)

【化11】

[スキーム 7]



【0055】[スキーム7]に従って、 R^{24} がシアノ基である化合物(17)からQがテトラゾリル基である化合物(1)を製造するには、[スキーム1]に示した方法に従ってエチニルチアゾール(2)とアリールハライドとをカップリングさせて R^{24} がシアノ基である化合物(17)を製造した後、この化合物(17)をN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒に溶解し、塩化アルミニウムなどのルイス酸の存在下でナトリウムアジドと 0°C ～溶媒の沸点の範囲の温度下に処理するか、またはピリジン若しくは2,6-ルチジンのトリフルオロ酢酸塩、または塩化アンモニウムなどの四級アンモニウム塩及びナトリウムアジドと室温から溶媒の沸点

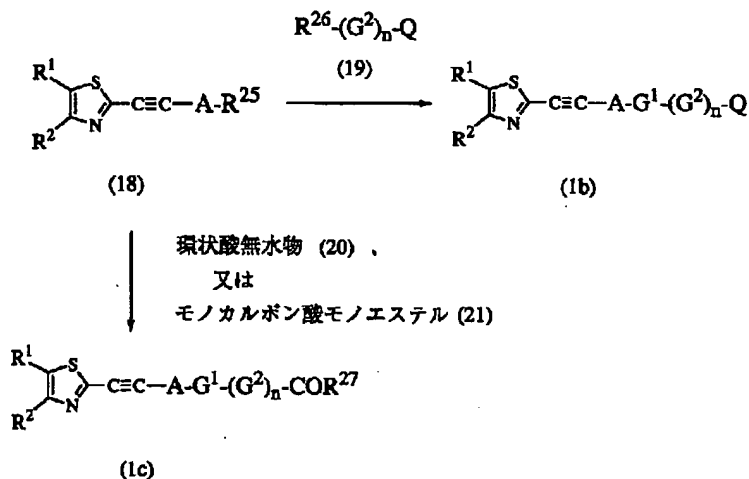
の範囲で処理すればよい。

【0056】式(1)の化合物は、[スキーム8]に示すように、 G^1 を完成することによっても製造することができる(スキーム中、 R^1 、 R^2 、n、及びQは前記と同義であり、mは1であり、 R^{25} はカルボキシル基、または置換基を有することもあるアミノ基を表し、 R^{26} は置換を有することもあるアミノ基、カルボキシル基、またはクロロスルフォニル基を表し、 R^{27} は水酸基またはアルコキシ基を表す。)

【0057】

【化12】

[スキーム 8]



【0058】 R^{25} がカルボキシル基であり、Aがフェニル基である安息香酸誘導体(18)から、 G^1 が $-\text{CONR}^4-$ であり(R^4 は前記と同義である。)、Qがテトラゾリル基である化合物(1b)を製造するには、[スキーム1]に示したカップリング反応に従って、イオド安息香酸エステルとエチニルチアゾールとをカップリングさせて安息香酸誘導体(18)を製造し、さらにエステル部をアルカリ加水分解した後、塩酸等の鉱酸を添加して中和処理すればよい。この安息香酸誘導体(18)を、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、またはN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カル

ボジイミド塩酸塩、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、又はそれらの同類物である縮合剤を用いて、 -20°C ～溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ～室温の範囲の温度下に R^{26} がアミノ基であるアミノ体(19)と反応させることにより、化合物(1b)を調製することができる。

【0059】また、別法として、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒または塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒中で、化合物(18)を塩化チオニルなどのクロル化剤及びその同類物を用いて室温から溶媒の沸点の範囲で反応させて化合物(18)の酸クロリド体を調製することができる。この酸クロリド体を、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、またはテトラヒド

ロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、必要に応じてトリエチルアミンまたはピリジンなどの有機塩基または酢酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下で、市販品を入手可能であるか、または公知の方法で製造可能なアミノ誘導体(19)と -10°C ～溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ～室温の範囲の温度下に反応させることにより、対応の化合物(1d)に変換することができる。

【0060】 R^{24} が置換基を有することもあるアミノ基であり、Aがフェニル基であるアニリン誘導体(18)から、 G^1 が基 $-\text{NR}^3\text{CO}-$ または基 $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$ であり(R^3 および R^5 は、前記と同義である。)、 n が0であるか、または n が1のときには G^2 が1または2以上の置換基を有することもあるフェニル基であり、かつ、Qがテトラゾリル基である化合物(1b)を製造することができる。原料化合物として用いるアニリン誘導体(18)は、ヨードニトロ安息香酸とエチルチアゾールとから、[スキーム1]で示したカップリング反応を行った後、さらにニトロ基を公知の還元剤を用いて還元することにより製造することができる。還元剤として、例えば、塩化第1錫及びその同類物を用いる場合は、エチルアルコールなどの不活性アルコール系溶媒を用いて、 0°C ～溶媒の沸点の範囲で反応を行うことができる。また、錫や銅などの金属を還元剤として用いる場合には、希塩酸などの希釈した鉍酸、または希塩酸等の鉍酸とジオキサンなどのエーテル系不活性溶媒との混合溶媒中で、 0°C ～溶媒の沸点の範囲の温度下に反応を行い、反応終了後、酸性溶液を弱アルカリ性にするることによってアニリン誘導体(18)を製造することができる。アニリン誘導体(18)と5-テトラゾールカルボン酸誘導体(19)(n が0の場合)または安息香酸誘導体(19)(n が1の場合)との縮合反応は、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、またはN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、又はそれらと同類物である縮合剤を用いて、 -10°C ～溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ～室温で行うことができ、必要に応じて、例えばトリエチルアミンまたは4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基または酢酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下に行うことができ、対応の化合物(1b)を得ることができる。

【0061】別法として、アニリン誘導体(18)を、5-テトラゾールカルボン酸誘導体(19)(n が0の場合)、または安息香酸誘導体(19)(n が1の場合)とから導かれる酸クロリドと処理することにより、 G^1 の基 $-\text{NR}^3\text{CO}-$ を完成させて化合物(1b)に変換することができる。また、 G^1 が $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$ である化合物(1b)は、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不

活性エーテル系溶媒、またはN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、アニリン誘導体(18)を、トリエチルアミンまたはピリジン等の有機アミン類の存在下に、それ自体公知であるか、または市販品を入手可能なアリールスルフォニル・クロリド(19)と縮合して得ることができる。

【0062】 R^{25} が置換基を有することもあるアミノ基である化合物(18)を、市販品を入手可能であるか、または公知の方法で製造可能な環状酸無水物(20)でアシル化することにより、化合物(1c)を製造することもできる。この方法は、化合物(1c)の G^1 、 G^2 、及びQを一挙に合成する方法である[G^1 は基 $-\text{NR}^3\text{CO}-$ であり、 G^2 は基 $-\text{CHR}^{11}-\text{CHR}^{12}-$ または基 $-\text{CHR}^{13}=\text{CHR}^{14}-(\text{CR}^{15}=\text{CR}^{16})\text{y}-$ であり、Qはカルボキシル基である(R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び y は前記と同義である)]。このアニリン誘導体(18)と環状酸無水物(20)とを、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエンなどの不活性炭化水素系溶媒、またはテトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒中で、 -10°C ～溶媒の沸点の範囲の温度下に、必要に応じてトリエチルアミンなどの不活性有機アミン又は酢酸ナトリウムなどの不活性無機塩基の存在下で反応させ、ついで、例えば希塩酸等の鉍酸を用いて中和することにより対応の化合物(1c)を得ることができる。別法として、アニリン誘導体(18)とモノカルボン酸モノエステル類(21)とを、塩化メチレンなどの不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどの不活性エーテル系溶媒、またはN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性極性溶媒中で、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、又はそれらの同類物である縮合剤を用いて、 -20°C ～溶媒の沸点の範囲、好ましくは 0°C ～室温で縮合させ、ついで、エステルを加水分解することによって化合物(1c)を製造することができる。

【0063】式(1)で表される本発明の化合物は、強力なペプチドロイコトリエン拮抗作用、及びヒスタミンなどのメディエーターの遊離抑制作用を併せ持つことを特徴としており、医薬の有効成分として有用である。本発明の化合物からなる医薬は、例えば、ロイコトリエン及び/又は肥満細胞から放出されるヒスタミンが関与する各種疾患、好ましくはロイコトリエンの発現過剰及び/又はヒスタミンの遊離過多に起因する各種疾患、例えば、気管支喘息、肺アナフィラキシー、嚢胞性線維症、慢性気管支炎、気管支拡張症、呼吸窮迫症候群、肺浮腫、乾癆、腎炎、アレルギー性鼻炎、又はアトピー性皮膚炎などの治療及び/又は予防に有用である。また、脳虚血に起因する脳浮腫や脳血管攣縮、冠血流量減少による狭心症、又は肝炎などの治療及び/又は予防にも有用である。

【0064】本発明の化合物を医薬として用いる場合、遊離形態の化合物のほか、生理学的に許容される塩の形態の化合物を用いてもよい。式(1)の化合物がラテトラゾリル基やカルボキシ基等の酸性基を有する場合、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。生理学的に許容される塩としては有機塩類又は無機塩類の何れでもよく、その好適な例として、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、若しくはカリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばマグネシウム塩若しくはカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩若しくはトリエチルアミン塩、N-メチルグルカミン塩、又はトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等を挙げることができる。また、本発明の医薬としては、遊離形態の化合物若しくは塩の形態の化合物のほか、それらの水和物又は溶媒和物を用いてもよい。

【0065】式(1)の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を医薬としてヒトを含む哺乳類に投与する場合、それらの物質自体を投与してもよいが、通常は、当業者に周知に方法に従って該物質を有効成分として含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。このような医薬組成物は経口的又は非経口的に投与することができ、上記有効成分の物質以外に、他の医薬の有効成分、例えば、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、ベータ(β)刺激薬、又は抗喘息ステロイド剤(例えばプレドニゾロン及びプレドニゾリン)などを配合することも可能である。経口投与に適する医薬組成物の例としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、懸濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤などを挙げることができる。非経口投与に適する医薬組成物の例としては、例えば、静脈内注射剤、点滴剤、直腸内投与用の座薬、点鼻剤、点耳剤、軟膏やクリーム剤などの局所外用薬、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、エアロゾルや微細粉砕粉末または霧状溶液の形態の吸入剤などを挙げることができる。

【0066】経口投与に適する医薬組成物の製造には、例えば、タルク、澱粉、乳糖、又は他の生理的に許容し得る製剤用担体を用いることができ、さらに、糖または他の甘味料、風味料、着色料、粘着剤、又はその他の製剤用添加物を用いてもよい。非経口的投与の場合、従来汎用の液状媒体、例えば、注射用蒸留水、緩衝液、落花生油などを用いて、溶液剤又は懸濁剤などを調製することができる。エアロゾルとして投与する場合、それらを適した生理的に許容し得る溶媒、例えばエチルアルコールまたは混和性溶媒の組み合わせ中に溶解し、生理的に許容し得るプロペラントと混合することができる。エアロゾル用の医薬組成物は、使用のために加圧組成物の放出に適したエアロゾルバルブを付けた加圧容器に包装することが好ましく、該容器には、一動作により所定の有効投薬量の医薬組成物を放出できるような計量バルブが備えられていることが好ましい。本発明の医薬の

投与量及び投与頻度などの投与計画は特に限定されず、投与すべき有効成分の物質の活性の力価と持続時間、投与経路、及び治療及び/又は予防の対象となる動物の重量、年齢などに応じて適宜選択することが可能である。例えば、式(1)の化合物又はそれらの塩を含む医薬組成物の経口投与量は、1回の投薬または数回に分けた投薬として、1日当たり有効成分量として約0.1mg~2000mg、好ましくは約0.1mg~約500mgの範囲である。

【0067】なお、本発明の化合物の用途はそれ自身が医薬活性を有する医薬に限定されることはなく、合成中間体やプロドラッグとしても有用である。例えば、上記の酸性基部分に置換基としてアルキル基、ベンジル基、アルコキシアルキル基、及びフェニルアルキル基などを有する化合物は合成中間体として有用である。また、酸性基部分に置換基として、例えば、アセトキシメチル基、ヒバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、ジメチルアミノエチル基、又は5-インダニル基などを有する化合物は、プロドラッグとして用いることも可能である。

【0068】

【実施例】以下、実施例によりさらに具体的に説明するが、これらは本発明の例示のために記載したものであり、本発明の範囲をなんら制限するものではない。実施例中の[IR]、[NMR]及び[MS]の記号は、各々[赤外吸収スペクトル]、[核磁気共鳴スペクトル]及び[質量分析]を意味する。クロマトグラフィーによる分離の箇所に記載されている溶出溶媒の割合は体積比を示す。[IR]はKBr打錠法で測定したものである。[NMR]は、 ^1H -NMRを意味し、括弧内の溶媒は測定溶媒を示し、全て内部標準物質としてテトラメチルシラン(TMS)を用いた。なお、周知のように、例えば5-テトラゾリル基、4-[1, 2, 3]-トリアゾリル基、及び5-[1, 2, 3]-トリアゾリル基は互変異性の水素原子を有している。便宜上、これらの基についての実施例中の表示は、それぞれ1H-テトラゾール-5-イル、1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-イル基、及び1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-イル基)で表した。

【0069】[参考例1] 4-シクロブチル-2-エチニルチアゾール:

(工程1) エチル 4-シクロブチル-2-チアゾールカルボキシレートの合成

エチル チオオキサメート9g及びプロモメチルシクロブチルケトン11.96gをエタノール70ml中、2時間加熱還流した。冷却後、反応液を濃縮した。残渣に塩化メチレン200mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで飽和食塩水にて洗浄した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残留油状物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出

液：n-ヘキサン：酢酸エチル=8：1）にて精製して13.7gのエチル 4-シクロブチル-2-チアゾールカルボキシレートを得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.43 (3H, t), 1.88~2.44 (6H, m), 3.78 (1H, quint), 4.48 (2H, q), 7.23 (1H, s).

【0070】(工程2) 4-シクロブチル-2-チアゾールメタノールの合成

エチル 4-シクロブチル-2-チアゾールカルボキシレート13.7gをエタノール60mlに溶解し、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム2.45gを徐々に加えた。反応液をさらに室温で8時間撹拌した。氷冷下、反応液に水を加え過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解した後、塩化メチレンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、4-シクロブチル-2-チアゾールメタノール8.39gを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.85~2.43 (6H, m), 3.63 (1H, m), 3.77 (1H, br), 4.91 (2H, d), 6.86 (1H, s).

【0071】(工程3) 4-シクロブチル-2-チアゾールカルバアルデヒドの合成

a法) 二塩化オキザリル43.2gを塩化メチレン350mlに溶解し、撹拌下-70℃でジメチルスルフォキシド(以下DMSOと略す。)53.1gを滴下した。滴下終了後、同温度でさらに0.5時間撹拌した。この溶液中に4-シクロブチル-2-チアゾールメタノール28.8gの塩化メチレン100ml溶液を同温度で滴下した。滴下終了後、さらに1時間後、トリエチルアミン103gを加えた。反応液を室温まで昇温した後、水100mlを加えエーテル500mlにて2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル=8：1)にて精製し、4-シクロブチル-2-チアゾールカルバアルデヒド19.9gを淡黄色油状物として得た。

【0072】b法) 4-シクロブチル-2-チアゾールメタノール 1.18g及び活性二酸化マンガ1.21gをトルエン50ml中、4時間加熱還流した。冷却後、不溶物をセライトを用い、減圧下にろ別した。ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル=8：1)にて精製し、4-シクロブチル-2-チアゾールカルバアルデヒド800mgを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.92~2.48 (6H, m), 3.76 (1H, m),

7.35 (1H, s), 9.99 (1H, s).
【0073】(工程4) 1,1-ジブromo-2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチレンの合成

四臭化炭素3.97gを塩化メチレン50mlに溶解し、-10℃でトリフェニルフォスフィン6.27gを加えた。この溶液中に4-シクロブチル-2-チアゾールカルバアルデヒド1gの塩化メチレン5ml溶液を同温度で滴下した。滴下終了後、反応液を室温に戻した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムの水溶液を加えて中和した後、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られる油状物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)にて精製し、1,1-ジブromo-2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチレン1.9gを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.89~2.41 (6H, m), 3.68 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.95 (1H, s).

【0074】(工程5) 4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールの合成

a法) 1,1-ジブromo-2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチレン1.48gをテトラヒドロフラン(以下THFと略す。)20mlに溶解し、窒素気流下-70℃で撹拌下に、n-ブチリチウム(1.5Mのn-ヘキサン溶液)6.1mlを滴下した。滴下終了後、反応液を同温度でさらに1時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液50mlを反応液に加えた後、室温に戻した。反応液を酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる油状物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル=8：1)にて精製し、4-シクロブチル-2-エチニルチアゾール 546mgを淡褐色油状物として得た。

【0075】b法) ジイソプロピルアミン10.1gをTHF20mlに溶解し、窒素気流下-78℃で撹拌下に、n-ブチリチウム(1.7Mのn-ヘキサン溶液)59mlを滴下した。反応液をさらに0℃で0.5時間撹拌した後、再び-78℃に冷却し、50mlのトリメチルシリルジアゾメタン(2Mのn-ヘキサン溶液)を内温-50℃以下に保ちながら滴下した。滴下終了後、反応液を-78℃で0.5時間撹拌した。その溶液に4-シクロブチル-2-チアゾールカルバアルデヒド15.8gのTHF100ml溶液を内温-50℃以下を保ちながら滴下した。反応液を-78℃で1時間撹拌した後、0℃で1時間、さらに室温で1時間撹拌した。反応液を300mlの水及び飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和

食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去して得られる油状物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出液：*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）にて精製し、4-シクロブチル-2-エチルチアゾール11.1gを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88~2.38 (6H, m), 3.44 (1H, s), 3.67 (1H, m), 6.93 (1H, s).

【0076】[参考例2] 2-エチルベンゾチアゾール：

(工程1) 2-(2,2-ジブプロモエチル)ベンゾチアゾールの合成

ベンゾチアゾール-2-カルバルデヒド2.00gを参考例1の工程4と同様に処理し、*n*-ヘキサンから結晶化させ2-(2,2-ジブプロモエチル)ベンゾチアゾール1.79gを結晶性粉末として得た。

融点102~103℃; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44~7.48 (1H, m), 7.50~7.54 (1H, m), 7.90~7.92 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.06~8.08 (1H, m).

【0077】(工程2) 2-エチルベンゾチアゾールの合成

2-(2,2-ジブプロモエチル)ベンゾチアゾール1.75gを参考例1の工程5のa法と同様に処理し、生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出液：*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、2-エチルベンゾチアゾール0.63gを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45~7.49 (1H, m), 7.51~7.55 (1H, m), 7.86~7.88 (1H, m), 8.07~8.09 (1H, m).

【0078】[参考例3] 4-*n*-プロピル-2-エチルチアゾール：4-*n*-プロピル-2-カルバルデヒド1.36gを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出液：*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、4-*n*-プロピル-2-エチルチアゾール0.73gを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.96 (3H, t), 1.74 (2H, m), 3.44 (2H, t), 6.92 (1H, s).

【0079】[参考例4] 4-シクロプロピル-2-エチルチアゾール：4-シクロプロピル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-シクロプロピル-2-エチルチアゾール0.73gを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.9

2~0.99 (4H, m), 2.01~2.08 (1H, m), 3.42 (1H, s), 6.88 (1H, s).

【0080】[参考例5] 4-イソプロピル-2-エチルチアゾール：4-イソプロピル-2-カルバルデヒド参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-イソプロピル-2-エチルチアゾールを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (6H, d), 3.31 (1H, m), 3.44 (1H, s), 6.92 (1H, s).

【0081】[参考例6] 4-tert-ブチル-2-エチルチアゾール：4-tert-ブチル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-tert-ブチル-2-エチルチアゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (9H, s), 3.43 (1H, s), 6.94 (1H, s).

【0082】[参考例7] 4-イソプロピル-5-メチル-2-エチルチアゾール：4-イソプロピル-5-メチル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-イソプロピル-5-メチル-2-エチルチアゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (6H, d), 2.38 (3H, s), 3.06 (1H, m), 3.39 (1H, s).

【0083】[参考例8] 4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール：4-シクロペンチル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-イソプロピル-2-エチルチアゾールを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.60~2.70 (8H, m), 3.21 (1H, m), 3.43 (1H, s), 6.92 (1H, s).

【0084】[参考例9] 4-シクロヘキシル-2-エチルチアゾール：4-シクロヘキシル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-シクロペンチル-2-エチルチアゾールをプリズム晶として得た。

融点 77~78℃; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20~2.10 (10H, m), 2.77 (1H, m), 3.42 (1H, s), 6.89 (1H, s); MS (EI) *m/z* 191 (M⁺); 元素分析値 C₁₁H₁₃NSの計算値(%); C, 69.06; H, 6.85; N, 7.32, 測定値(%); C, 68.91; H, 6.83; N, 7.14.

【0085】[参考例10] 4-(メチルチオ)メチ

ル-2-エチニルチアゾール: 4-(メチルチオ)メチル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-(メチルチオ)メチル-2-エチニルチアゾールを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.11 (3H, s), 3.47 (1H, s), 3.83 (2H, s), 7.18 (1H, s).

【0086】[参考例11] 4-メトキシメチル-2-エチニルチアゾール: 4-メトキシメチル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-メトキシメチル-2-エチニルチアゾールを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.47 (4H, s), 4.60 (2H, s), 7.27 (1H, s).

【0087】[参考例12] 4-メチル-2-エチニルチアゾール: 4-メチル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-メチル-2-エチニルチアゾールを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.47 (3H, s), 3.44 (1H, s), 6.92 (1H, s).

【0088】[参考例13] 4-イソブチル-2-エチニルチアゾール: 4-イソブチル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-イソブチル-2-エチニルチアゾールを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.92 (6H, d), 2.08 (1H, m), 2.64 (2H, d), 3.44 (1H, s), 6.90 (1H, s).

【0089】[参考例14] 4-エチル-2-エチニルチアゾール: 4-エチル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-エチル-2-エチニルチアゾールを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31 (3H, t), 2.82 (2H, q), 3.44 (1H, s), 6.92 (1H, s).

【0090】[参考例15] 4-n-オクチル-2-エチニルチアゾール: 4-n-オクチル-2-カルバルデヒドを参考例1の工程5のb法と同様に処理し、4-n-オクチル-2-エチニルチアゾールを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.87 (3H, t), 1.26~1.74 (12H, m), 2.77 (2H, t), 3.43 (1H, s), 6.90 (1H, s).

【0091】[参考例16] 4-シクロブチル-2-(2-(3-ニトロフェニル)エチニル)チアゾール: 3-イオドニトロベンゼン519mg、ヨウ化第一銅4

0mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム[0]120mgにジイソプロピルアミン10mlを加え、窒素気流下、室温で攪拌下に4-シクロブチル-2-エチニルチアゾール340mgを加えた。反応液を室温でさらに1時間攪拌した。反応液を減圧留去して得られる油状物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=8:1)にて精製し、4-シクロブチル-2-(2-(3-ニトロフェニル)エチニル)チアゾール502mgを淡黄色微細針状晶として得た。

融点 107~109°C; IR ν_{max} cm^{-1} 1528; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.90~2.44 (6H, m), 3.71 (1H, quint), 7.02 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.89 (1H, t), 8.24 (1H, ddd), 8.44 (1H, t); MS (FAB) m/z 285 ($M^+ + 1$).

【0092】[参考例17] 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリン: 4-シクロブチル-2-(2-(3-ニトロフェニル)エチニル)チアゾール500mg及び塩化錫(2水和物)1.43gをエタノール10ml中、攪拌下に2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去した。得られる油状物に氷冷下、4N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、塩化メチレンで2回抽出した。合わせた塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる油状物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム: エチルアルコール=20:1)にて精製し、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリン410mgを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.88~2.40 (6H, m), 3.69 (1H, quint), 6.71 (1H, ddd), 6.89 (1H, t), 6.93 (1H, s), 7.14 (1H, t).

【0093】[参考例18] エチル 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸: エチル 3-ヨード安息香酸8.45g、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム[0]1.77g及び4-シクロブチル-2-エチニルチアゾール5gをジイソプロピルアミン100ml中、窒素気流下、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去して得られる油状物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=8:1)にて精製し、エチル 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸9.27gを淡褐色油状物として得た。

IR ν_{max} cm^{-1} 2220; NMR (400MH

z, CDCl_3) δ ppm 1.41 (3H, t), 1.91~2.42 (6H, m), 3.70 (1H, quint), 4.40 (2H, q), 6.97 (1H, s), 7.46 (1H, t), 7.75 (1H, dt), 8.06 (1H, dt), 8.28 (1H, t); MS (FAB) m/z 312 ($\text{M}^+ + 1$).

【0094】[参考例19] 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸:エチル 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸9.28gをTHF 100mlに溶解し、0.25N水酸化ナトリウム水溶液200mlを加え、室温で3時間撹拌した。反応液を氷冷撹拌下に1N塩酸100ml中に注いだ。析出した結晶を集め、水洗後、風乾した。得られた粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸6.85gを淡黄色微細針状晶として得た。

融点 139~140°C; IR ν_{max} cm^{-1} 2220; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.90~2.45 (6H, m), 3.76 (1H, quint), 6.97 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.80 (1H, dt), 8.14 (1H, dt), 8.38 (1H, t); MS (FAB) m/z 284 ($\text{M}^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ Sの計算値(%) C, 67.82; H, 4.62; N, 4.94, 測定値(%) C, 67.38; H, 4.63; N, 4.94.

【0095】[参考例20] エチル 1-(4-メトキシベンジル)-テトラゾール-5-カルボキシレート、及び エチル 2-(4-メトキシベンジル)-テトラゾール-5-カルボキシレート: 2, 6-ルチジン22mlに氷冷撹拌下に、トリフルオロ酢酸4mlを加えた。反応液にアジ化ナトリウム3.25g及びシアノギ酸 エチル エステル4.82gを加え、70~80°Cで5時間撹拌した。冷却後、反応液を酢酸得エチル100mlで希釈し、析出した結晶をろ取した。この結晶をN, N-ジメチルホルムアミド20mlに懸濁し、炭酸カリウム2.64g及び4-メトキシベンジル クロリド6.19gを加え、70~80°Cで2時間撹拌した。冷却後、反応液に水100mlを加え、トルエンで抽出した。抽出液を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)にて精製し、1位: 2位=1:1の混合物のエチル 1 and 2-(4-メトキシベンジル)-テトラゾール-5-カルボキシレート11.7gを油状物として得た。(両異性体はシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって分離する事も可能

である。)

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.44 and 1.45 (3H, each t), 3.79 and 3.80 (3H, each s), 4.51 and 4.52 (2H, each q), 5.78 and 5.86 (2H, each s), 6.86 and 6.89 (2H, each d), 7.35 and 7.38 (2H, each d).

【0096】[参考例21] 1-(4-メトキシベンジル)-テトラゾール-5-カルボン酸、及び2-(4-メトキシベンジル)-テトラゾール-5-カルボン酸: エチル 1-(4-メトキシベンジル)-テトラゾール-5-カルボキシレートと エチル 2-(4-メトキシベンジル)-テトラゾール-5-カルボキシレートの混合物0.77gに1N水酸化ナトリウム水溶液3.5ml及びメタノール15mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に1N塩酸5mlを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣にエーテル-n-ヘキサンを加え、析出した結晶を集め、1位: 2位=1:1の混合物の表題物0.45gをプリズム晶として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80 and 3.82 (3H, each s), 5.53 and 5.79 (2H, each s), 6.89 and 6.92 (2H, each d), 7.27 and 7.38 (2H, each d), 8.12 and 8.58 (1H, each s).

【0097】[実施例1] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 3-イオドベンゾニトリルの合成

3-イオドベンズアミド10.38gを50mlのDMFに溶解し、0°Cで撹拌下に、4.7mlのオキシ塩化リンを滴下した。同温度で1時間撹拌後、反応液を500mlの氷水に注いだ。析出した結晶をろ取し、水洗した後、乾燥して3-イオドベンゾニトリル9.23gをプリズム晶として得た。

融点 35~37°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.22 (1H, t), 7.64 (1H, dt), 7.95 (1H, dt), 7.99 (1H, t).

【0098】(工程2) 3-(イオドフェニル)-1H-テトラゾールの合成

アジ化ナトリウム33.35gをDMF 150mlに懸濁し、0°Cで撹拌下に塩化アルミニウム15.20gを徐々に加え、室温で1時間撹拌した。反応液に8.70gの3-ヨードベンゾニトリルを加え、90°Cで3時間

攪拌した。冷却後、反応液を氷冷攪拌下に、1 N塩酸300 mlに注いだ。析出した結晶をろ取、水洗後、乾燥した。粗結晶をクロロホルム-エタノール-n-ヘキサンから再結晶し、3-(イオドフェニル)-1H-テトラゾール9.34 gを針状晶として得た。

融点 170~172°C; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.42 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.39 (1H, s); MS (FAB) m/z 273 (M⁺+1); 元素分析値C₇H₅IN₄の計算値(%) C, 30.90; H, 1.85; N, 21.59, 測定値(%) C, 30.56; H, 1.89; N, 20.69.

【0099】(工程3) 5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

3-(イオドフェニル)-1H-テトラゾール8.98 g及び炭酸カリウム6.91 gを50 mlのDMFに懸濁し、氷冷攪拌下に4-メトキシベンジル クロリドを滴下した。滴下終了後、反応液を室温で15時間攪拌した。反応液を300 mlの水に注いぎ、析出した結晶をろ取、水洗後、乾燥した。得られた粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶して5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール11.43 gを得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.90~6.92 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.37~7.39 (2H, m), 7.78 (1H, dt), 8.10 (1H, dt), 8.48 (1H, t); MS (FAB) m/z 393 (M⁺+1); 元素分析値C₁₅H₁₃IN₄Oの計算値(%) C, 45.94; H, 3.34; N, 14.29, 測定値(%) C, 45.81; H, 3.35; N, 14.27.

【0100】(工程4) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール23.53 g、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)[0]パラジウム3.47 g及びヨウ化第一銅1.14 gにジイソプロピルアミン100 ml及びDMF 50 mlを加え、窒素気流下、室温で0.5時間攪拌した。この反応液に11.43 gの4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールのDMF溶液50 mlを滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。反応液を1000 mlの酢酸エチルで希釈し、順次、1 N塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルを

用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:8)にて精製し、n-ヘキサンより結晶化させ5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール18.86 gの結晶性粉末として得た。

融点 87~89°C; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.42 (6H, m), 3.66~3.75 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.90~6.92 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.39~7.41 (2H, m), 7.48 (1H, t), 7.65 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.37 (1H, s); MS (EI) m/z 427 (M⁺); 元素分析値C₂₄H₂₁N₅OSの計算値(%) C, 67.43; H, 4.95; N, 16.38, 測定値(%) C, 67.21; H, 5.02; N, 16.27.

【0101】(工程5) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール17.96 gをアニソール8 ml及びトリフルオロ酢酸40 mlに溶解し、室温で14時間、60°Cで2時間攪拌した。反応液を500 mlの氷水に注ぎ析出した結晶をろ取、水洗した後乾燥した。得られた粗結晶をクロロホルム-エタノール-n-ヘキサンから再結晶し11.01 gの表題物を結晶性粉末として得た。

融点 190~193°C; IR ν_{\max} cm⁻¹ 2220; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.35 (6H, m), 3.64~3.73 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.73 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.29 (1H, s); MS (EI) m/z 307 (M⁺); 元素分析値C₁₆H₁₃N₅Sの計算値(%) C, 62.52; H, 4.26; N, 22.78, 測定値(%) C, 62.33; H, 4.35; N, 22.62.

【0102】[実施例2] 5-(3-(2-(2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) メチル 3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルアセテートの合成

メチル 3-シアノフェニルアセテート3.10 gを実施例1の工程2と同様に処理し、得られた粗結晶をエタノール-n-ヘキサンから再結晶し、メチル 3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルアセテート1.7

2 gを針状晶として得た。

融点 141~142℃; IR ν_{\max} cm⁻¹ 1732; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.68 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.44~7.55 (2H, m), 7.95~8.00 (2H, m); 元素分析値C₁₀H₁₀N₄O₂の計算値(%) C, 55.04; H, 4.62; N, 25.68, 測定値(%) C, 55.08; H, 4.64; N, 25.78.

【0103】(工程2) メチル 3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルアセテートの合成

メチル 3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルアセテート1.67 gを実施例1の工程3と同様に処理し、メチル 3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルアセテート2.06 gを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.70 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.79 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.40~7.45 (3H, m), 8.05 (1H, d).

【0104】(工程3) 2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-オキソ-2-(2-チアゾリル)エチル)-2H-テトラゾール)フェニルアセテートの合成

2-ブロモチアゾール2.25 gをTHF 30 mlに溶解し、氷冷撹拌下に、臭化マグネシウム プロミド (0.95 MのTHF溶液) 15 mlを加えた。室温で1時間撹拌した後、再び0℃に冷却し、3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルアセテート2.00 gのTHF 10 ml溶液を滴下した。室温で1時間撹拌した後、1 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4)にて精製し、得られる結晶をエーテル-n-ヘキサンから再結晶して、2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-オキソ-2-(2-チアゾリル)エチル)-2H-テトラゾール)1.81 gを針状晶として得た。

融点 80~81℃; IR ν_{\max} cm⁻¹ 1678; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.39~7.46 (2H, m), 7.70 (1H, d), 8.04 (1H, d); 元素分析値C₂₀H₁₇N₅O₂Sの計算値(%) C, 61.37; H, 4.38; N, 17.89, 測定値(%) C, 6

1.11; H, 4.51; N, 17.82.

【0105】(工程4) 2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾールの合成

トリフェニルフォスフィン オキシド1.56 gに1, 2-ジクロロエタン15 mlを加え、氷冷撹拌下に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物0.80 gを加え、同温度で15分撹拌した。反応液に、トリエチルアミン1.2 ml及び2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-オキソ-2-(2-チアゾリル)エチル)-2H-テトラゾール)0.73 gを加え、20時間加熱還流した。冷却後、反応液をクロロホルム50 mlで希釈し、順次、1 N塩酸、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)にて精製し、得られた結晶をクロロホルム-エーテルから再結晶して、2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾール0.21 gを針状晶として得た。

融点 95~96℃; IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.36~7.43 (3H, m), 7.49 (1H, t), 7.67 (1H, ddd), 7.88 (1H, d), 8.18 (1H, ddd), 8.37 (1H, dd); 元素分析値C₂₀H₁₅N₅OSの計算値(%) C, 64.33; H, 4.05; N, 4.05, 測定値(%) C, 64.23; H, 4.19; N, 18.79.

【0106】(工程5) 5-(3-(2-(2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾール150 mgを実施例1の工程5と同様に処理し、得られた粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶して表題物30 mgを結晶性粉末として得た。

融点 174~175℃; IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.39 (1H, s); 元素分析値C₁₂H₇N₅Sの計算値(%) C, 56.90; H, 2.79; N, 27.65, 測定値(%) C, 57.14; H, 2.87; N, 26.84.

【0107】[実施例3] 5-(3-(2-(2-ベンゾチアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラ

ゾール:

(工程1) 2-(2-(3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンゾチアゾールの合成

2-エチニルベンゾチアゾール318mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール784mgを実施例1の工程4と同様のカップリング反応に付し、n-ヘキサンから結晶化させ2-(2-(3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンゾチアゾール468mgを淡褐色結晶性粉末として得た。

融点 133~135℃; NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 3.80(3H, s), 5.75(2H, s), 6.90~6.93(2H, m), 7.39~7.43(2H, m), 7.47(1H, t), 7.50~7.56(2H, m), 7.71(1H, d), 7.89(1H, d), 8.09(1H, d), 8.20(1H, d), 8.42(1H, s).

【0108】(工程2) 5-(3-(2-(2-ベンゾチアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

2-(2-(3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)エチニル)ベンゾチアゾール423mgを実施例1の工程5と同様に脱4-メトキシベンジル化反応を行い、粗結晶をクロロホルム-エタノールから再結晶し、表題物を得た。

融点 208~210℃; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.56~7.65(2H, m), 7.75(1H, t), 7.94(1H, d), 8.11(1H, d), 8.19~8.21(2H, m), 8.36(1H, s); MS(FAB)m/z 304(M⁺+1); 元素分析値C₁₆H₉N₅S・1/4H₂Oの計算値(%) C, 62.43; H, 3.11; N, 22.75, 測定値(%) C, 62.60; H, 3.00; N, 22.56.

【0109】【実施例4】 5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

4-n-プロピル-2-エチニルチアゾール及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを用い、実施例1の工程5と同様に処理し、5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを淡黄色針状結

晶として得た。

融点 57~58℃; NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 0.98(3H, t), 1.77(2H, m), 2.79(2H, t), 3.84(3H, s), 5.74(2H, s), 6.91(2H, d), 6.96(1H, s), 7.41(2H, d), 7.48(1H, t), 7.65(1H, dt), 8.16(1H, dt), 8.36(1H, t); 元素分析値C₂₃H₂₁N₅OS・1/4H₂Oの計算値(%) C, 65.77; H, 5.16; N, 16.67, 測定値(%) C, 66.21; H, 5.15; N, 16.30.

【0110】(工程2) 5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、得られた粗結晶を水-エタノールから再結晶し、表題物を結晶性粉末として得た。

融点 154~156℃; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.93(3H, t), 1.70(2H, m), 2.74(2H, t), 7.52(1H, s), 7.71(1H, t), 7.84(1H, d), 8.16(1H, d), 8.28(1H, s); 元素分析値C₁₅H₁₃N₅Sの計算値(%) C, 61.00; H, 4.44; N, 23.71, 測定値(%) C, 61.01; H, 4.48; N, 23.55.

【0111】【実施例5】 5-(3-(2-(4-シクロプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-シクロプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成4-シクロプロピル-2-エチニルチアゾール1.04g及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール2.73gを、実施例1の工程5と同様に処理し、2.13gの5-(3-(2-(4-シクロプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを針状晶として得た。

融点 106~107℃; NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 0.94~0.99(4H, m), 2.04~2.11(1H, m), 3.80(3H, s), 5.74(2H, s), 6.91(1H, s), 6.89~6.93(2H, m), 7.40(2H, d), 7.47(1H, t), 7.65(1H, dd), 8.15(1

H, dd), 3.35 (1H, t); MS (FAB) m/z 414 (M^+).

【0112】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール2.07gを、実施例1の工程5と同様に処理し、得られた粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し表題物1.16gを針状晶として得た。

融点 184~185°C (decomp.); IR ν_{\max} cm^{-1} 2216; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84~0.90 (2H, m), 0.92~0.98 (1H, m), 2.09~2.19 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.72 (1H, t), 7.86 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.28 (1H, s); MS (FAB) m/z 294 (M^+ + 1); 元素分析値 $C_{15}H_{11}N_5$ S \cdot 1/2 H_2 O の計算値 (%) C, 59.59; H, 4.00; N, 23.16, 測定値 (%) C, 59.75; H, 3.80; N, 23.02.

【0113】[実施例6] 5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

4-イソプロピル-2-エチニルチアゾール850mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール2.55gを、実施例1の工程5と同様に処理し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:8)にて精製し、5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール1.08gを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (6H, d), 3.16 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.91 (2H, dt), 6.96 (1H, d), 7.41 (2H, dt), 7.48 (1H, t), 7.66 (1H, dt), 8.16 (1H, dt), 8.37 (1H, t).

【0114】(工程2) 5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジ

ル)-2H-テトラゾール1.85gを、実施例1の工程5と同様に処理し、得られた粗結晶をクロロホルム-イソプロピリエーテルから再結晶して表題物383mgを淡褐色結晶性粉末として得た。

融点 177~179°C; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.44 (6H, d), 3.25 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.88 (1H, t), 8.03 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.45 (1H, s); 元素分析値 $C_{15}H_{13}N_5$ S の計算値 (%) C, 61.00; H, 4.44; N, 23.71, 測定値 (%) C, 61.05; H, 4.54; N, 23.88.

【0115】[実施例7] 5-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

4-tert-ブチル-2-エチニルチアゾール402mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール2.73gを、実施例1の工程5と同様に処理し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)にて精製し、n-ヘキサンから結晶化させ、5-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール1.91gを得た。

融点 113~115°C; NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (9H, s), 3.80 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.98 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.66 (1H, dt), 8.16 (1H, dt), 8.37 (1H, t); MS (FAB) m/z 430 (M^+ + 1).

【0116】(工程2) 5-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール1.73gを、実施例1の工程5と同様に処理し、得られた粗結晶をクロロホルム-IPEから再結晶して表題物1.06gを針状晶として得た。

融点 176~178°C; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (9H, s), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.17 (1H, d),

8.30 (1H, s); MS (FAB) m/z 310 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{16}H_{15}N_5S \cdot 1/5H_2O$ の計算値 (%) C, 61.22; H, 4.98; N, 22.31, 測定値 (%) C, 61.27; H, 4.87; N, 22.14.

【0117】[実施例8] 5-(3-(2-(4-イソプロピル-5-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-イソプロピル-5-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

4-イソプロピル-5-メチル-2-エチニルチアゾール240mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール471mgを、実施例1の工程5と同様に処理し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n -ヘキサン=1:8)にて精製し、 n -ヘキサンから結晶化させ、5-(3-(2-(4-イソプロピル-5-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール1.91gを針状晶として得た。

融点 101~103°C; NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (6H, d), 2.41 (3H, s), 3.09 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.46 (1H, br t), 7.64 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.35 (1H, s).

【0118】(工程2) 5-(3-(2-(4-イソプロピル-5-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-イソプロピル-5-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール387mgを、実施例1の工程5と同様に処理し、得られた粗結晶をクロロホルム- n -ヘキサンから再結晶し、表題物206mgを結晶性粉末として得た。

融点 153~155°C; NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.22 (6H, d), 2.43 (3H, s), 3.14 (1H, m), 7.71 (1H, br t), 7.86 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.27 (1H, s); MS (FAB) m/z 310 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{16}H_{15}N_5S$ の計算値 (%) C, 62.11; H, 4.89; N, 22.64, 測定値 (%) C, 61.99; H, 4.92; N, 22.86.

【0119】[実施例9] 5-(3-(2-(4-シ

クロペンチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-シクロペンチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成4-シクロペンチル-2-エチニルチアゾール249mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール500mgを、実施例1の工程5と同様に処理し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n -ヘキサン=1:8)にて精製し、5-(3-(2-(4-シクロペンチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール420mgを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65~2.85 (8H, m), 3.24 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.64 (1H, dt), 8.15 (1H, dt), 8.37 (1H, t).

【0120】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロペンチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロペンチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール400mgを、実施例1の工程5と同様に処理し、得られた粗結晶をクロロホルム-エタノール- n -ヘキサンから再結晶し表題物280mgを微細針状晶として得た。

融点 145°C (decomp.); NMR (400MHz, $CDCl_3$ - $DMSO-d_6$) δ ppm 1.60~2.75 (8H, m), 3.25 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.71 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.37 (1H, s); MS (EI) m/z 321 (M^+).

【0121】[実施例10] 5-(3-(2-(4-シクロヘキシル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-シクロヘキシル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成4-シクロヘキシル-2-エチニルチアゾール268mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール500mgを、実施例1の工程5と同様に処理し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n -ヘキサン=1:8)にて精製し、5-(3-(2-(4-シクロヘキシル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-

(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール400 mgを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.25~2.15 (10H, m), 2.81 (1H, m), 3.81 (1H, s), 5.74 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.93 (1H, s), 7.41 (2H, d), 7.65 (1H, dt), 8.15 (1H, dt), 8.36 (1H, t).

【0122】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロヘキシル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロヘキシル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール473 mgを、実施例1の工程5と同様に処理し、得られた粗結晶をクロロホルム-エタノール-n-ヘキサンから再結晶し、表題物240 mgを微細針状晶として得た。

融点 166~169°C; IR ν_{max} cm^{-1} 2216; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.25~2.20 (10H, m), 2.96 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 8.15 (1H, s), 8.16 (1H, dd); MS (EI) m/z 335 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$ の計算値(%) C, 64.45; H, 5.11; N, 20.88, 測定値(%) C, 64.46; H, 5.10; N, 20.62.

【0123】[実施例11] 5-(3-(2-(4-メチルチオメチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(4-メチルチオメチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾールの合成

2-エチニル-4-メチルチオチアゾール508 mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール981 mgを実施例1の工程4と同様のカップリング反応に付し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)にて精製し、クロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(4-メチルチオメチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾール867 mgを淡黄色結晶性粉末として得た。

融点 104~106°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.14 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.86 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.90~6.93 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.39~7.41 (2H, m), 7.49 (1H, t),

7.65 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.36 (1H, s); MS (EI) m/z 433 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}_2$ の計算値(%) C, 60.95; H, 4.42; N, 16.15, 測定値(%) C, 60.66; H, 4.45; N, 16.10.

【0124】(工程2) 5-(3-(2-(4-メチルチオメチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(4-メチルチオメチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾール433 mgを実施例1の工程5と処理し、粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、表題物285 mgを得た。

融点 159~162°C; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.07 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.71 (1H, s), 7.73 (1H, t), 7.88 (1H, dt), 8.17 (1H, dt), 8.29 (1H, t); MS (EI) m/z 313 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{S}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ の計算値(%) C, 52.89; H, 3.65; N, 22.03, 測定値(%) C, 52.87; H, 3.54; N, 21.70.

【0125】[実施例12] 5-(3-(2-(4-メトキシメチル-5-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(4-メトキシメチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾールの合成

2-エチニル-4-メトキシメチルチアゾール659 mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール1.41 gを実施例1の工程4と同様に処理し、生成物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)にて精製し、クロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(4-メトキシメチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾール1.487 gを結晶性粉末として得た。

融点 105~107°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.49 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.90~6.92 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.39~7.41 (2H, m), 7.49 (1H, t), 7.65 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.36 (1H, s); MS (EI) m/z 417 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ の計算値(%) C, 63.29; H, 4.59; N, 1

6.77, 測定値(%) C, 63.12; H, 4.62; N, 16.66.

【0126】(工程2) 5-(3-(2-(4-メトキシメチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(4-メトキシメチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾール1.169gを実施例1の工程5と同様に処理し、粗結晶をエタノール-n-ヘキサンから再結晶し、表題物794mgを得た。

融点 211~214°C; IR_{max} cm⁻¹ 2216; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.35(3H, s), 4.54(2H, s), 7.73(1H, s), 7.80(1H, t), 7.87(1H, dt), 8.17(1H, dt), 8.29(1H, t); MS(EI) m/z 297(M⁺); 元素分析値 C₁₄H₁₁N₅O₅の計算値(%) C, 56.55; H, 3.73; N, 23.55, 測定値(%) C, 56.52; H, 3.84; N, 23.66.

【0127】[実施例13] 5-(3-(2-(4-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-メチル-2-チアゾリル)-2-オキソエチル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成
ジイソプロピルアミン1.04gをTHF20mlに溶解し、-78°Cで攪拌下にn-ブチルリチウム(1.71Mのn-ヘキサン溶液)5.6mlを加え、0°Cで10分間攪拌した。再び-78°Cに冷却し、4-メチルチアゾール1.00gのTHF5ml溶液を加え、同温度で0.5時間攪拌した。反応液にメチル3-(2-(4-メトキシベンジル)-5-テトラゾリル)フェニル酢酸1.45gのTHF溶液を加え、さらに同温度で1時間攪拌した。反応液に水を加え室温まで戻し、1N塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、順次水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)にて精製し、エーテル-n-ヘキサンから再結晶し5-(3-(2-(4-メチル-2-チアゾリル)-2-オキソエチル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール0.60gを針状晶として得た。

融点 90~91°C; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.52(3H, s), 3.79(3H, s), 4.51(2H, s), 5.72(2H, s), 6.89(2H, d), 7.37(2H, d), 7.40~7.45(3H, m), 8.04(1H, t), 8.12(1H,

s); 元素分析値C₂₁H₁₉N₅O₂Sの計算値(%) C, 62.11; H, 4.92; N, 17.27, 測定値(%) C, 61.78; H, 4.78; N, 16.99.

【0128】(工程2) 5-(3-(2-(4-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成
5-(3-(2-(4-メチル-2-チアゾリル)-2-オキソエチル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例2の工程3と同様に処理し、生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)にて精製し、得られる結晶をエーテル-n-ヘキサンから再結晶して、5-(3-(2-(4-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール29mgを針状晶として得た。

融点 95~96°C; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.50(3H, s), 3.80(3H, s), 5.74(2H, s), 6.91(2H, d), 6.95(1H, s), 7.40(2H, d), 7.48(1H, t), 7.64(1H, d), 8.16(1H, d), 8.36(1H, s).

【0129】(工程3) 5-(3-(2-(4-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-メチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール12.1mgを実施例1の工程5と同様に処理し、粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶し、表題物6mgを得た。

融点 224~227°C(decomp.); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.43(3H, s), 7.53(1H, s), 7.72(1H, t), 7.85(1H, d), 8.17(1H, d), 8.27(1H, s); MS(EI) m/z 267(M⁺); 元素分析値C₁₃H₉N₅S·1/10H₂Oの計算値(%) C, 58.02; H, 3.45; N, 26.02, 測定値(%) C, 58.06; H, 3.69; N, 25.49.

【0130】[実施例14] 5-(3-(2-(4-イソブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-イソブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成
2-エチニル-4-イソブチルチアゾール480mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベ

ンジル) - 2H-テトラゾール880mgを実施例1の工程4と同様に処理し、生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4)にて精製し、クロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し5-(3-(2-(4-イソブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール867mgを淡褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.95 (6H, d), 2.12 (1H, m), 2.67 (2H, d), 3.80 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.94 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.64 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.36 (1H, s).

【0131】(工程2) 5-(3-(2-(4-イソブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-イソブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール970mgを実施例1の工程5と同様に処理し、粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、表題物360mgを得た。

融点 177~178°C; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.90 (6H, d), 2.03 (1H, m), 2.63 (2H, d), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, t), 7.86 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.32 (1H, s); MS (EI) m/z 309 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ の計算値(%) C, 61.22; H, 4.98; N, 22.31, 測定値(%) C, 60.90; H, 4.86; N, 21.97.

【0132】[実施例15] 5-(3-(2-(4-エチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-エチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

4-エチル-2-エチニル-チアゾール460mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール1.0gを実施例1の工程4と同様に処理し、生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)にて精製し、エタノール-n-ヘキサンから再結晶し5-(3-(2-(4-エチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール730mgを淡黄色針状晶として得た。

融点 116~117°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34 (3H, t), 2.85 (2H, q), 3.80 (3H, s), 6.90 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.39 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.66 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.36 (1H, s); 元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ の計算値(%) C, 64.37; H, 4.91; N, 17.06, 測定値(%) C, 64.62; H, 4.78; N, 16.73.

【0133】(工程2) 5-(3-(2-(4-エチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-エチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール736mgを実施例1の工程5と同様に処理し、粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶し、表題物268mgを淡黄色結晶性粉末として得た。

融点 198~200°C; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.26 (3H, t), 2.78 (2H, q), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, t), 7.86 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.29 (1H, s); 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{S}$ の計算値(%) C, 59.77; H, 3.94; N, 24.89, 測定値(%) C, 59.30; H, 4.07; N, 24.71.

【0134】[実施例16] 5-(3-(2-(4-n-オクチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(4-n-オクチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾールの合成

2-エチニル-4-n-オクチルチアゾール410mg及び5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール726mgを実施例1の工程4と同様に処理し、生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:7)にて精製し、n-ヘキサンから結晶化さで、2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(4-n-オクチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾール593mgを淡黄色結晶性粉末として得た。

融点 47~48°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.88 (3H, t), 1.27~1.75 (12H, m), 2.80 (2H, t), 3.79 (3H, s), 5.55 (2H, s), 6.89~6.92 (2H, m), 6.94 (1H, s), 7.38~7.41 (2H,

m), 7.47 (1H, t), 7.64 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.36 (1H, s); MS (EI) m/z 485 (M⁺); 元素分析値C₂₈H₃₁N₅OSの計算値(%) C, 69.24; H, 6.43; N, 14.42, 測定値(%) C, 68.98; H, 6.32; N, 14.35.

【0135】(工程2) 5-(3-(2-(4-n-オクチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

2-(4-メトキシベンジル)-5-(3-(2-(4-n-オクチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2H-テトラゾール486mgを実施例1の工程5と同様に処理し、粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、表題物186mgを結晶性粉末として得た。

融点 104~105℃; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.86 (3H, t), 1.25~1.68 (12H, m), 2.74 (2H, t), 7.53 (1H, s), 7.72 (1H, t), 7.86 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.28 (1H, s); MS (EI) m/z 365 (M⁺); 元素分析値C₂₀H₂₃N₅Sの計算値(%) C, 65.72; H, 6.34; N, 19.17, 測定値(%) C, 65.69; H, 6.27; N, 19.24.

【0136】[実施例17] 5-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(4-ブromo-2-チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成
5-(4-ブromo-2-チエニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(4-ブromo-2-チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 70~72℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm⁻¹; 3108, 3004, 2964, 2836, 1682, 1614, 1588, 1574, 1516; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.88~6.91 (2H, m), 7.31 (1H, d), 7.35~7.38 (2H, m), 7.67 (1H, d); MS (EI) m/z 352 [(M⁺+2)+1], 350 [(M⁺)+1]; 元素分析値C₁₃H₁₁BrN₄OSの計算値(%) C, 44.46; H, 3.16; N, 15.95, 測定値(%) C, 44.54; H, 3.11; N, 15.99.

【0137】(工程2) 5-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(4-ブromo-2-チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、引き続き実施例1の工程5と同様に脱4-メトキシベンジル化反応を行い、表題物を得た。

融点 224~230℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm⁻¹; 3088, 2216, 1580, 1518; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.31 (6H, m), 3.63~3.71 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.40 (1H, s); MS (FAB) m/z 314 (M⁺+1); 元素分析値C₁₄H₁₁N₅S₂の計算値(%) C, 52.15; H, 3.75; N, 21.72, 測定値(%) C, 52.15; H, 3.67; N, 21.91.

【0138】[実施例18] 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(5-ブromo-2-チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成
5-(5-ブromo-2-チエニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(5-ブromo-2-チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 87~89℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm⁻¹; 3000, 2840, 1614, 1580, 1520; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.79 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.88~6.91 (2H, m), 7.07 (1H, d), 7.37~7.35 (2H, m), 7.51 (1H, d); MS (EI) m/z 352 [(M⁺+2)+1], 350 [(M⁺)+1]; 元素分析値C₁₃H₁₁BrN₄OSの計算値(%) C, 44.46; H, 3.16; N, 15.95, 測定値(%) C, 44.65; H, 3.11; N, 15.94.

【0139】(工程2) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(5-ブromo-2-チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、引き続き実施例1の工程5と同様に脱4-メトキシベンジル化反応を行い、表題物を得た。

融点 252~257℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm⁻¹; 2976, 2200, 1566, 1510; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.34 (6

H, m), 3.62~3.71 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.55 (1H, d); MS (FAB) m/z 314 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{14}H_{11}N_5S_2 \cdot 1/2H_2O$ の計算値 (%) C, 52.15; H, 3.75; N, 21.72, 測定値 (%) C, 52.15; H, 3.67; N, 21.91.

【0140】[実施例19] 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フリル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(5-ブロモ-2-フリル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール及び5-(5-ブロモ-2-フリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(5-ブロモ-2-フリル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで2種の異性体を分離し、5-(5-ブロモ-2-チエニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールの機器データは以下のとおりである。

融点 70~71°C (n-ヘキサンにて結晶化); NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.79 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.46 (1H, d), 6.87~6.91 (2H, m), 7.05 (1H, d), 7.36~7.38 (2H, m); MS (EI) m/z 337 [$(M^+ + 2) + 1$], 335 [$(M^+) + 1$]; 元素分析値 $C_{13}H_{11}BrN_4O_2$ の計算値 (%) C, 46.58; H, 3.31; N, 16.72, 測定値 (%) C, 46.66; H, 3.33; N, 16.89. 及び、5-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの機器データは以下のとおりである。

融点 113~114°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.78 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.55 (1H, d), 6.84~6.88 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.27~7.31 (2H, m); MS (EI) m/z 337 [$(M^+ + 2) + 1$], 335 [$(M^+) + 1$]; 元素分析値 $C_{13}H_{11}BrN_4O_2$ の計算値 (%) C, 46.58; H, 3.31; N, 16.72, 測定値 (%) C, 46.69; H, 3.33; N, 16.93.

【0141】(工程2) 5-(5-イオド-2-フリル)-1-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(5-ブロモ-2-チエニル)-1-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール833mg、ヨウ化カリウム3.98g及びヨウ化第一銅2.29gをDM

F20ml中、窒素気流下に加熱還流した。冷却後、反応液を水200mlに注ぎ、析出結晶をろ取した。析出結晶をクロロホルムに懸濁し、硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム:n-ヘキサン=1:1)にて精製し、5-(5-イオド-2-フリル)-1-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール88mgを淡黄色結晶性粉末として得た。

融点 103~105°C (n-ヘキサンにて結晶化); NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.79 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.87~6.91 (2H, m), 7.00 (1H, d), 7.36~7.38 (2H, m).

【0142】(工程3) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フリル)-1-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フリル)-1-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを淡黄色結晶性粉末として得た。

融点 107~108°C; NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.88~2.10 (2H, m), 2.26~2.41 (4H, m), 3.64~3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.89 (1H, d), 6.89~6.92 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.37~7.41 (2H, m).

【0143】(工程4) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フリル)-1H-テトラゾールの合成

5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フリル)-1-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 164~166°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.86~2.34 (6H, m), 3.64~3.73 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, s); MS (FAB) m/z 298 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{14}H_{11}N_5OS$ の計算値 (%) C, 56.55; H, 3.73; N, 23.56, 測定値 (%) C, 56.22; H, 3.81; N, 23.86.

【0144】[実施例20] 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-ピリジル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 3-ブロモ-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

3-ブロモ-5-(1H-5-テトラゾリル)ピリジンを実施例1の工程3と同様に処理し、3-ブロモ-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジンを得た。

融点 113~115℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80(3H, s), 5.76(2H, s), 6.90~6.93(2H, m), 7.38~7.40(2H, m), 8.55(1H, t), 8.75(1H, d), 9.26(1H, d); 元素分析値C₁₄H₁₂BrN₅Oの計算値(%)C, 48.57; H, 3.49; N, 20.23, 測定値(%)C, 48.48; H, 3.40; N, 20.30.

【0145】(工程2) 3-イオド-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

5-(5-ブロモ-2-チエニル)-1-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例19と同様に処理し、3-イオド-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジンを得た。

融点 123~125℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.81(3H, s), 5.76(2H, s), 6.90~6.93(2H, m), 7.39~7.41(2H, m), 8.74(1H, t), 8.80(1H, d), 9.28(1H, d).

【0146】(工程3) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-ピリジル)-1H-テトラゾールの合成

3-イオド-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジンと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールと実施例1の工程4と同様に処理し、引き続き実施例1の工程5と同様に処理して、表題物を得た。

融点 113~115℃(再結晶溶媒:クロロホルム); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.87~2.33(6H, m), 3.65~3.73(1H, m), 7.57(1H, s), 8.43(1H, t), 8.73(1H, d), 9.20(1H, d); MS(FAB)m/z 309(M⁺+1); 元素分析値C₁₅H₁₂N₆

Sの計算値(%)C, 58.43; H, 3.92; N, 27.25, 測定値(%)C, 58.44; H, 3.68; N, 27.25.

【0147】[実施例21] 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ピリジル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 6-ブロモ-2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン、及び 6-ブロモ-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

6-ブロモ-2-(1H-5-テトラゾリル)ピリジンを実施例1の工程3と同様に処理し、6-ブロモ-2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン、及び 6-ブロモ-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジンを、約2:3の混合物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.76 and 3.79(3H, each s), 5.79 and 6.10(2H, each s), 6.83 and 6.89(2H, d), 7.40 and 7.44(2H, each d), 7.57~7.75(2H, m), 8.17 and 8.30(1, d).

【0148】(工程2) 6-イオド-2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン、及び 6-イオド-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

上記、ブロモ体を、実施例19の工程2と同様に処理し、6-イオド-2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン、及び 6-イオド-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジンを、約3:2の混合物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.76 and 3.79(3H, each s), 5.79 and 6.09(2H, each s), 6.83 and 6.89(2H, each d), 7.39 and 7.44(2H, each d), 7.38~7.52(1H, m), 7.78~7.86(1H, m), 8.17 and 8.30(1H, d).

【0149】(工程3) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ピリジル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール、及び 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ピリジル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

上記、ヨウ素体を、実施例1の工程4と同様に処理し、5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ピリジル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール、及び 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ピリジル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

ル)エチニル) - 2-ピリジル) - 1-(4-メトキシベンジル) - 1H-テトラゾール、及び 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル) - 2-ピリジル) - 2-(4-メトキシベンジル) - 2H-テトラゾールを、1位:2位=3:2の混合物として得た。

NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.88~2.10(2H, m), 2.27~2.45(4H, m), 3.70(1H, m), 3.75 and 3.79(3H, each s), 5.81 and 6.15(2H, each s), 6.82 and 6.89(2H, each d), 7.02 and 7.08(1H, each s), 7.41 and 7.49(2H, each d), 7.68~7.72(1H, m), 7.84~7.92(1H, m), 8.22 and 8.32(1H, each d); 元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5$ Sの計算値(%) C, 64.47; H, 4.70; N, 19.61, 測定値(%) C, 64.36; H, 4.76; N, 19.78.

【0150】(工程4) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル) - 2-ピリジル) - 1H-テトラゾールの合成

上記、工程3の化合物を、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 162~168°C(再結晶溶媒: エーテル-n-ヘキサン); NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.88~2.13(2H, m), 2.34~2.42(4H, m), 3.72(1H, m), 7.60(1H, s), 7.68(1H, d), 7.94(1H, t), 8.10(1H, d).

【0151】[実施例22] 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル) - 2-ベンゾチアゾリル) - 1H-テトラゾール:

(工程1) 6-アセトキシ-2-(1-(4-メトキシベンジル) - 1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾールの合成

6-アセトキシ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、6-アセトキシ-2-(2-(4-メトキシベンジル) - 2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾールを得た。

融点 144~148°C(結晶性粉末); IR ν_{max} cm^{-1} 1754; NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.36(3H, s), 3.80(3H, s), 5.80(2H, s), 6.91(2H, d), 7.28(2H, d), 7.44(1H, d), 7.74(1H, d), 8.19(1H, d); MS(FAB) m/z 382

($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ Sの計算値(%) C, 56.68; H, 3.96; N, 18.36, 測定値(%) C, 56.73; H, 4.04; N, 18.55.

【0152】(工程2) 6-ヒドロキシ-2-(1-(4-メトキシベンジル) - 1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾールの合成

6-アセトキシ-2-(1-(4-メトキシベンジル) - 1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール668mgをTHF20mlに溶解し、0.25N水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応液を0.2N塩酸300mlに注ぎ、析出した結晶をろ取、水洗後、乾燥し、6-ヒドロキシ-2-(1-(4-メトキシベンジル) - 1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール594mgを黄色粉末として得た。

融点 177~180°C(結晶性粉末); NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.75(3H, s), 5.98(2H, s), 6.98(2H, d), 7.07(2H, dd), 7.44(2H, d), 7.50(1H, d), 7.96(1H, d), 10.13(1H, s); MS(FAB) m/z 340($M^+ + 1$);

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ Sの計算値(%) C, 56.63; H, 3.86; N, 20.64, 測定値(%) C, 56.26; H, 3.98; N, 20.31.

【0153】(工程3) 2-(1-(4-メトキシベンジル) - 1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール-5-イル)トリフルオロメタンスルフォネートの合成

6-ヒドロキシ-2-(1-(4-メトキシベンジル) - 1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール594mg及びエチルジイソプロピルアミン1mlを塩化メチレン10mlに溶解し、-78°Cで攪拌下にトリフルオロメタンスルホン酸無水物0.44mlを加えた。反応液をさらに室温で15時間攪拌後、0.2N塩酸250mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン-酢酸エチル=5:1)にて精製し、2-(1-(4-メトキシベンジル) - 1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール-5-イル)トリフルオロメタンスルフォネート546mgを粉末として得た。

融点 115~116°C; NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80(3H, s), 5.85(2H, s), 6.91(2H, d), 7.45(2H, d), 7.47(1H, dd), 7.93(1H, d), 8.27(1H, d);

MS (FAB) m/z 472 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{17}H_{12}F_3 N_5 O_4 S_2$ の計算値 (%) C, 43.31; H, 2.57; N, 14.86, 測定値 (%) C, 43.58; H, 2.68; N, 15.11.

【0154】(工程4) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾチアゾール-5-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールの合成
2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール-5-イル)トリフルオロメタンスルフォネート471mg、ヨウ化第一銅19mg、及びビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム[2]ジクロリド35mgにトリエチルアミン0.2ml及びDMF5mlを加え、窒素気流下、室温で1時間撹拌した。反応液に4-シクロブチル-2-エチニルチアゾール245mgを加え、90℃で4時間撹拌した。冷却後、反応液を1N塩酸250mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン-酢酸エチル=4:1)にて精製し、5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾチアゾール-5-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール308mgを針状晶として得た。

融点 161℃; NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.91~2.12 (2H, m), 2.28~2.43 (4H, m), 3.71 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.83 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.99 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.74 (1H, dd), 8.19 (1H, d), 8.21 (1H, d).

【0155】(工程5) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾチアゾリル)-1H-テトラゾールの合成
5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾチアゾール-5-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を黄色粉末として得た。

融点 225~227℃(再結晶溶媒: クロロホルム); NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.90~2.04 (2H, m), 2.22~2.32 (4H, m), 3.69 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.65 (1H, s); MS (FAB) m/z 365 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{17}H_{12}N_6 S_2$ の計算値 (%) C, 5

6.03; H, 3.32; N, 23.06, 測定値 (%) C, 55.79; H, 3.35; N, 23.06.

【0156】[実施例23] 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾオキサゾリル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成 5-イオド-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾオキサゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾオキサゾールを得た。

融点 178~180; NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.92~2.11 (2H, m), 2.28~2.40 (4H, m), 3.71 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.85 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.98 (1H, s), 7.45 (2H, s), 7.76~7.71 (2H, d), 8.10 (1H, s).

【0157】(工程2) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾオキサゾリル)-1H-テトラゾールの合成
5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾオキサゾールを、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を微細針状晶として得た。

融点 226~229℃(decomp.); NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.84~2.06 (2H, m), 2.20~2.34 (4H, m), 3.68 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.84 (1H, dd), 8.04 (1H, d), 8.29 (1H, d); MS (FAB) m/z 349 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{17}H_{12}N_6 OS$ の計算値 (%) C, 57.13; H, 3.67; N, 23.52, 測定値 (%) C, 57.55; H, 3.54; N, 23.33.

【0158】[実施例24] 7-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-オン:

(工程1) 7-ブロモ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-オンの合成
2-アミノ-5-ブロモピリジン3.57g及びエチル3-ジメチルアミノ-2-(2-(4-(メトキシベ

ンジル) - 2H-テトラゾール-5-イル) アクリル酸 7.94 g をプロピオン酸 30 ml 中、3日間加熱還流した。反応液を水 300 ml に注ぎ、析出した結晶をろ取、水洗後、乾燥した。これをシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム: メタノール = 200:1)にて精製し、7-ブロモ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-オン 4.03 g を結晶性粉末して得た。

融点 172~175°C; IR_{max} cm⁻¹ 1706; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.79 (3H, s), 5.82 (2H, s), 6.88~6.91 (2H, m), 7.41~7.43 (2H, m), 7.67 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 9.22 (1H, s), 9.38 (1H, d); MS (EI) m/z 414 [(M⁺ + 2) + 1], 412 [(M⁺) + 1]; 元素分析値 C₁₇H₁₃BrN₆O₂ の計算値 (%) C, 49.41; H, 3.17; N, 20.34, 測定値 (%) C, 49.24; H, 3.24; N, 20.39.

【0159】(工程2) 7-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-オンの合成

7-ブロモ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-オン 413 mg、4-シクロブチル-2-エチニルチアゾール 163 mg、酢酸パラジウム[2] 22 mg、及びトリフェニルフォスフィン 52 mg をトリエチルアミン 20 ml 中、4時間加熱還流した。反応液を濃縮し、クロロホルム 50 ml を加えて順次、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム: メタノール = 200:1)にて精製した後、得られたカップリング成績物をこれ以上精製することなく、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物 105 mg を淡黄色結晶性粉末して得た。

融点 >300°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 1706; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.32 (6H, m), 3.65~3.73 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.80 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.94 (1H, br s), 9.34 (1H, s); MS (FAB) m/z 376 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₁₈H₁₃N₇O₂ の計算値 (%) C, 57.59; H, 3.49; N, 26.12, 測定値

(%) C, 57.95; H, 3.40; N, 25.93.

【0160】[実施例25] 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(5-ブロモ-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(5-ブロモ-2-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(5-ブロモ-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 140~142°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 3080, 2840, 1614, 1584, 1538, 1516; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.81 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.90~6.93 (2H, m), 7.39~7.41 (2H, m), 7.48 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.96 (1H, s), 7.98 (1H, d); MS (EI) m/z 402 [(M⁺ + 2) + 1], 402 [(M⁺) + 1]; 元素分析値 C₁₇H₁₃BrN₄OS の計算値 (%) C, 50.88; H, 3.27; N, 13.96, 測定値 (%) C, 50.57; H, 3.27; N, 13.91.

【0161】(工程2) 5-(5-イオド-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(5-ブロモ-2-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾールを実施例19の工程2と同様に処理し、5-(5-イオド-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 131~134°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.90~6.92 (2H, m), 7.39~7.41 (2H, m), 7.66~7.60 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.19 (1H, s).

【0162】(工程3) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(5-イオド-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、得られたカップリング成績物をこれ以上精製することなく、実施例1の工程5と脱4-メ

トキシベンジル化を行い、表題物を得た。

融点 241~244℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR_{max} cm⁻¹ 2208, 1584, 1532, 1504; NMR (400Mz, DM SO-d₆) δ ppm 1.85~2.34 (6H, m), 3.64~3.73 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 8.20 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.41 (1H, s); MS (FAB) m/z 364 (M⁺ +1); 元素分析値 C₁₈H₁₃N₅S₂ の計算値 (%) C, 59.48; H, 3.60; N, 19.27, 測定値 (%) C, 59.21; H, 3.70; N, 19.31.

【0163】[実施例26] 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-オキソ-2H-ベンゾピラン-3-イル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(5-ブロモ-2-オキソ-2H-ベンゾピラン-3-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール、及び 5-(5-ブロモ-2-オキソ-2H-ベンゾピラン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成
5-(5-ブロモ-2-オキソ-2H-ベンゾピラン-3-イル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(5-ブロモ-2-オキソ-2H-ベンゾピラン-3-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール、及び 5-(5-ブロモ-2-オキソ-2H-ベンゾピラン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを1位:2位=1:1の混合物として得た。

IR_{max} cm⁻¹ 2840, 1750, 1722, 1614, 1606, 1568, 1516; NMR (400Mz, CDCl₃) δ ppm 3.68 and 3.80 (3H, each s), 5.76 (1H, s), 5.81 (1H, s), 6.71~6.74 (1H, m), 6.89~6.92 (1H, m), 7.06~7.08 (1H, m), 7.29 and 7.31 (1H, each d), 7.40~7.42 (1H, m), 7.65, 7.70, 7.75 and 7.76 (2H, each m), 7.99 (1/2H, s), 8.58 (1/2H, s); MS (FAB) m/z 414 [(M⁺ +2)+1], 412 [(M⁺)+1]; 元素分析値 C₁₈H₁₃N₄BrO₃ の計算値 (%) C, 52.32; H, 3.17; N, 13.56, 測定値 (%) C, 51.93; H, 3.24; N, 13.38.

【0164】(工程2) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-オキソ-2H-ベンゾピラン-3-イル)-1H-テトラゾール

の合成

上記、ブロモ体と4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、得られたカップリング成績物をこれ以上精製することなく、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 >300℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2980, 2944, 2216, 1742, 1708, 1622, 1606, 1578, 1504; NMR (400Mz, CDCl₃) δ ppm 1.87~2.33 (6H, m), 3.63~3.72 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.85 (1H, dd), 8.20 (1H, d), 8.53 (1H, s); MS (FAB) m/z 376 (M⁺ +1); 元素分析値 C₁₉H₁₃N₅O₂ の計算値 (%) C, 60.79; H, 3.49; N, 18.66, 測定値 (%) C, 60.47; H, 3.52; N, 18.61.

【0165】[実施例27] 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ[b]フリル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(5-ブロモ-2-ベンゾ[b]フリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(5-ブロモ-2-ベンゾ[b]フリル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(5-ブロモ-2-ベンゾ[b]フリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 143~145℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-エーテル); NMR (400Mz, CDCl₃) δ ppm 3.79 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.79 (1H, s).

【0166】(工程2) 5-(5-イオド-2-ベンゾ[b]フリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(5-ブロモ-2-ベンゾ[b]フリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール実施例19の工程2と同様に処理し、5-(5-イオド-2-ベンゾ[b]フリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 136~138℃ (再結晶溶媒: エーテル-ヘキサン); NMR (400Mz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 8.00 (1H, d).

【0167】(工程3) 5-(5-(2-(4-シク

ロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ
[b]フリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-
-テトラゾールの合成

5-(5-イオド-2-ベンゾ[b]フリル)-2-
(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-
シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工
程4と同様に処理し、5-(5-(2-(4-シクロ
ブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ
[b]フリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-
-テトラゾールを得た。

融点 154~155℃(再結晶溶媒:クロロホルム-
エーテル); NMR(400Mz, CDCl₃) δp
ppm 1.89~2.11(2H, m), 2.28
~2.43(4H, m), 3.70(1H,
m), 3.80(3H, s), 5.79(2H,
s), 6.91(2H, d), 6.95(1
H, s), 7.42(2H, d), 7.49
(1H, s), 7.60(2H, s), 7.92
(1H, s)。

【0168】(工程4) 5-(5-(2-(4-シク
ロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ
[b]フリル)-1H-テトラゾールの合成

5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリ
ル)エチニル)-2-ベンゾ[b]フリル)-2-(4-
メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1
の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 207~212℃(再結晶溶媒:エタノール-ク
ロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2
216; NMR(400Mz, DMSO-d₆) δp
ppm 1.85~2.06(2H, m), 2.19
~2.52(4H, m), 3.68(1H,
m), 7.53(1H, s), 7.74(1H,
d), 7.77(1H, s), 7.88(1
H, d), 8.16(1H, s); 元素分析値
C₁₈H₁₃N₅ OSの計算値(%) C, 62.23;
H, 3.77; N, 20.16, 測定値(%)
C, 61.95; H, 3.96; N, 20.10。

【0169】[実施例28] 5-(7-(2-(4-
シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキ
ソ-4H-ベンゾピラン-2-イル)カルボン酸:

(工程1) エチル 5-(4-オキソ-7-トリフル
オロメタンスルフォニルオキシ-4H-ベンゾピラン-
2-イル)カルボキシレートの合成

エチル 5-(7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ベ
ンゾピラン-2-イル)カルボキシレートを実施例22
の工程3と同様に処理し、エチル 5-(4-オキソ-
7-トリフルオロメタンスルフォニルオキシ-4H-ベ
ンゾピラン-2-イル)カルボキシレートを得た。

融点 125~127℃(再結晶溶媒:クロロホルム-
n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2216; NM

R(400Mz, CDCl₃) δppm 1.45(3
H, t), 4.48(2H, q), 7.15
(1H, s), 7.37(1H, dd), 7.5
9(1H, d), 8.31(1H, d)。

【0170】(工程2) エチル 5-(7-(2-
(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-
-オキソ-4H-ベンゾピラン-2-イル)カルボキシ
レートの合成

エチル 5-(4-オキソ-7-トリフルオロメタンス
ルフォニルオキシ-4H-ベンゾピラン-2-イル)カ
ルボキシレートと4-シクロブチル-2-エチニルチア
ゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、エチル 5-
(7-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)
エチニル)-4-オキソ-4H-ベンゾピラン-2-イ
ル)カルボキシレートを得た。

融点 138~141℃(再結晶溶媒:エーテル-n-
ヘキサン); NMR(400Mz, CDCl₃) δp
ppm 1.44(3H, t), 1.91~2.43
(6H, m), 3.68~3.76(1H,
m), 4.47(2H, q), 7.04(1H,
s), 7.13(1H, s), 7.61(1
H, dd), 7.82(1H, d), 8.18
(1H, d)。

【0171】(工程3) 5-(7-(2-(4-シク
ロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-
4H-ベンゾピラン-2-イル)カルボン酸の合成

5-(7-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリ
ル)エチニル)-4-オキソ-4H-ベンゾピラン-2-
イル)カルボキシレート228mg及び炭酸水素ナト
リウム230mgにエタノール10ml及び水1mlを
加え、2時間加熱還流した。冷却後、反応液に水100
mlを加え、1N塩酸を加えてpH3に調整した。析出
した結晶をろ取、水洗後、乾燥した。得られた粗結晶を
クロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、表題物17
5mgを結晶性粉末として得た。

融点 240~243℃(decomp.); IR_{max} cm⁻¹ 2216, 1734, 1654; NMR
(400Mz, DMSO-d₆) δppm 1.87~
2.32(6H, m), 3.65~3.73(1
H, m), 6.96(1H, s), 7.62
(1H, s), 7.76(1H, d), 8.08
(1H, s), 8.09(1H, d); MS
(FAB)m/z 352(M⁺+1); 元素分析
値C₁₉H₁₃NO₄ S·1/4H₂Oの計算値(%) C,
64.12; H, 3.82; N, 3.94, 測定
値(%) C, 64.29; H, 3.83; N, 3.
81。

【0172】[実施例29] 5-(5-(2-(4-
シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-ベン
ゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(5-イオド-3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(5-イオド-3-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(5-イオド-3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 134~136℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400Mz, CDCl₃) δ ppm 3.80(3H, s), 5.80(2H, s), 6.91~6.94(2H, m), 7.42~7.45(2H, m), 7.64(1H, d), 7.70(1H, dd), 8.27(1H, s), 9.09(1H, d).

【0173】(工程2) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(5-イオド-3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物として得た。

NMR(400Mz, CDCl₃) δ ppm 1.95~2.12(2H, m), 2.30~2.41(4H, m), 3.67~3.75(1H, m), 3.79(3H, s), 5.83(2H, s), 6.91~6.93(2H, m), 7.44~7.46(2H, m), 7.62(1H, d), 7.89(1H, d), 8.37(1H, s), 8.99(1H, d).

【0174】(工程3) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 125~127℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212; NMR(400Mz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90~2.08(2H, m), 2.28~2.32(4H, m), 3.64~3.72(1H, m), 7.54(1H, s), 7.75(1H, d), 8.28(1H, d), 8.67(1H, s), 8.93(1H, d); MS(FAB) m/z 364(M⁺+1); 元素分析値C₁₈H₁₃N

S₂の計算値(%) C, 59.48; H, 3.61; N, 19.27, 測定値(%) C, 59.44; H, 3.40; N, 17.13.

【0175】[実施例30] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-5-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-5-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-5-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 155~157℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400Mz, CDCl₃) δ ppm 3.80(3H, s), 5.77(2H, s), 6.90~6.93(2H, m), 7.41~7.43(2H, m), 7.67(1H, s), 7.94(1H, d), 8.16(1H, d), 8.52(1H, s).

【0176】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-ベンゾ[b]チエニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-5-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、引き続き実施例1の工程5と同様に脱ベンジル化反応を行い、表題物を得た。

融点 195~197℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212; NMR(400Mz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88~2.05(2H, m), 2.21~2.36(4H, m), 3.67~3.75(1H, m), 7.60(1H, s), 8.16(1H, d), 8.38(1H, d), 8.58(1H, s), 8.62(1H, s); MS(FAB) m/z 364(M⁺+1); 元素分析値C₁₈H₁₃N₅S₂·H₂Oの計算値(%) C, 58.04; H, 3.79; N, 18.80, 測定値(%) C, 58.28; H, 3.56; N, 18.67.

【0177】[実施例31] 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-1H-テトラゾール:

(工程1) N-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノ-5-イオド-ベンズアミド、及び N-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノ-5-イオド-ベンズアミドの合成

N-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノ-5-イオド-ベンズアミドを実施例1の工程3と同様に処理し、N-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノ-5-イオド-ベンズアミド、及び N-(2-(4-メトキシベンジル)-2-H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノ-5-イオド-ベンズアミドを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.75 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.61 (1H, d), 6.70~6.80 (2H, br), 6.93 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.97 (1H, br s), 8.02 (1H, d).

【0178】(工程2) 5-(6-イオド-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

上記、ヨウ素体1.4gをDMF 10mlに溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール0.62gを加え80℃で2時間撹拌した。冷却後、反応液を1N塩酸100mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサ:酢酸エチル=2:1)で精製し、5-(6-イオド-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.82 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.63 (2H, dd), 6.70~6.80 (1H, m), 7.10 (2H, d), 7.38 (1H, d), 7.89 (1H, dd), 8.31 (1H, d).

【0179】(工程3) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(6-イオド-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール褐色油状物としてを得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1

H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.60~3.70 (1H, m), 5.79 (2H, s), 6.65 (2H, d), 7.00 (1H, s), 7.00~7.10 (1H, m), 7.12 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 8.21 (1H, d).

【0180】(工程4) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-1H-テトラゾールの合成

5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点>300℃; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80~1.90 (1H, m), 1.90~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.60~3.70 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.50~7.60 (1H, br), 7.99 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 12.10 (1H, br); MS (FAB) m/z 392 (M⁺+1); 元素分析値 C₁₈H₁₃N₇O₂S·3/2H₂Oの計算値(%) C, 55.38; H, 4.13; N, 17.94, 測定値(%) C, 55.59; H, 3.86; N, 17.78.

【0181】[実施例32] 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(6-イオド-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

N-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノ-5-イオド-ベンズアミド、及び N-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノ-5-イオド-ベンズアミドの混合物200mgにオルトギ酸エチル1.8mlを加え、8時間加熱撹拌した。反応液を濃縮し得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、5-(6-イオド-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.81 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.

9.3 (2H, dd), 7.43 (2H, d), 7.50 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.69 (1H, d).

【0182】(工程2) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(6-イオド-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物としてを得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.60~3.70 (1H, m), 5.79 (2H, s), 6.65 (2H, d), 7.00 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.50 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 8.27 (1H, s), 8.69 (1H, d).

【0183】(工程3) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-1H-テトラゾールの合成

5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 189~190℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR_{max} cm⁻¹ 1956, 1886, 1550, 1290, 1048; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80~1.90 (1H, m), 1.90~2.00 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.50~3.60 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.84 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.25 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 12.60 (1H, br s); MS (FAB) m/z 394 (M⁺ +1).

【0184】[実施例33] 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3H-トリアジン-3-イル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(6-イオド-4-オキソ-3H-ト

リアジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

N-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノ-5-イodobenzアミド、及びN-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノ-5-イodobenzアミドの混合物300mgに5.3%硫酸1.2ml及びエタノール0.2mlを加え、0~5℃で亜硝酸ナトリウム56mgを加え、4時間撹拌した。反応液を氷水100mlに注ぎ析出結晶をろ取、水洗後、乾燥し、5-(6-イオド-4-オキソ-3H-トリアジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを黄色カラメル状油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.76 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.99 (2H, dd), 7.45 (2H, d), 8.07 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.59 (1H, d).

【0185】(工程2) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3H-トリアジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(6-イオド-4-オキソ-3H-トリアジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3H-トリアジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物としてを得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.60~3.70 (1H, m), 6.04 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.12 (2H, dd), 7.20 (2H, d), 8.07 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 8.63 (1H, d).

【0186】(工程3) 5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3H-トリアジン-3-イル)-1H-テトラゾールの合成

5-(6-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-オキソ-3H-トリアジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 189~190℃ (再結晶溶媒: 水-エタノール); IR_{max} cm⁻¹ 1618, 1550, 139

4, 1290, 996; NMR (400MHz, DM SO-d₆) δ ppm 1.80~1.90 (1H, m), 1.90~2.00 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.50~3.60 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.99 (1H, d), 8.55 (1H, dd), 8.58 (1H, d), 12.56 (1H, br s); MS (FAB) m/z 377 (M⁺ +1); 元素分析値C₁₇H₁₂N₈ OS · H₂Oの計算値(%) C, 51.77; H, 3.58; N, 28.41, 測定値(%) C, 52.01; H, 3.60; N, 28.79.

【0187】[実施例34] 5-(7-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(7-イオド-3-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(7-イオド-3-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(7-イオド-3-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 156~158℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.90~6.92 (2H, m), 7.16 (1H, t), 7.41~7.43 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.87 (1H, d); MS (EI) m/z 478 (M⁺); 元素分析値C₁₈H₁₅IN₄O₂の計算値(%) C, 45.20; H, 3.16; N, 11.72, 測定値(%) C, 45.40; H, 3.28; N, 11.48.

【0188】(工程2) 5-(7-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(7-イオド-3-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、5-(7-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物としてを得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.95~2.07 (2H, m), 2.31~2.42 (4H, m), 3.68~3.77 (1H, m),

3.80 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.89~6.93 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.41~7.45 (2H, m), 7.67 (1H, d), 7.88 (1H, dd).

【0189】(工程3) 5-(7-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を橙褐色結晶性粉末として得た。

融点 156~158℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88~2.02 (2H, m), 2.24~2.34 (4H, m), 3.67~3.76 (1H, m), 4.16 (3H, s), 7.61~7.65 (2H, m), 7.89 (1H, d), 8.16 (1H, d); MS (FAB) m/z 394 (M⁺ +1); 元素分析値C₁₉H₁₅N₅OS₂ · 1/4H₂Oの計算値(%) C, 57.34; H, 3.93; N, 17.60, 測定値(%) C, 57.33; H, 3.93; N, 17.49.

【0190】[実施例35] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-6-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-6-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-6-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 99~101℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.89~6.92 (2H, m), 7.39~7.42 (2H, m), 7.71~7.75 (1H, m), 8.41~8.43 (1H, m).

【0191】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-6-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4

として同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 126~128℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.42(6H, m), 3.66~3.74(1H, m), 3.80(3H, s), 5.78(2H, s), 6.90~6.93(2H, m), 6.97(1H, s), 7.21~7.26(1H, m), 7.41~7.43(2H, m), 7.63~7.67(1H, m), 8.35~8.38(1H, m).

【0192】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 223~225℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 3080, 2220, 1620, 1556, 1508; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.35(6H, m), 3.64~3.72(1H, m), 7.56(1H, s), 7.62~7.66(1H, m), 7.94~7.98(1H, m), 8.30~8.32(1H, m); MS(FAB) m/z 326(M⁺ + 1); 元素分析値C₁₈H₁₂FN₅Sの計算値(%) C, 59.06; H, 3.72; N, 21.52, 測定値(%) C, 59.01; H, 3.84; N, 21.76.

【0193】[実施例36] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メチルフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-4-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-4-メチルフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-4-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 136~138℃(再結晶溶媒:エーテル-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.74(3H, s), 3.80(3H, s), 5.72(2H, s), 6.90(2H, d), 7.31(1H, d), 7.37(2H, d), 7.99(1H, dd), 8.77(1H, d).

【0194】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メチルフェニル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.11(2H, m), 2.27~2.43(4H, m), 2.57(3H, s), 3.71(1H, m), 3.80(3H, s), 5.73(2H, s), 6.91(2H, d), 6.97(1H, s), 7.34(1H, d), 7.40(2H, d), 8.04(1H, dd), 8.32(1H, d).

【0195】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メチルフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 180~182℃(再結晶溶媒:水-エタノール); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.91~2.08(2H, m), 2.22~2.34(4H, m), 2.57(3H, s), 3.69(1H, m), 7.47(1H, s), 7.57(1H, d), 8.04(1H, d), 8.25(1H, s); 元素分析値C₁₇H₁₅N₅Sの計算値(%) C, 63.53; H, 4.70; N, 21.79, 測定値(%) C, 63.30; H, 4.83; N, 20.99.

【0196】[実施例37] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-4-メトキシフェニル)-2-(4-(メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3として同様に処理し、5-(3-イオド-4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 125~126℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80(3H, s), 3.93(3H, s), 5.71(2H, s), 6.8

8 (1H, d), 6.91 (2H, d), 7.37 (2H, d), 8.09 (1H, dd), 8.54 (1H, d).

【0197】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 99~100℃(再結晶溶媒: エーテル-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.10 (2H, m), 2.27~2.41 (4H, m), 3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.39 (2H, d), 8.13 (1H, dd), 8.31 (1H, d).

【0198】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 215~217℃(再結晶溶媒: エタノール-エーテル); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85~2.06 (2H, m), 2.19~2.34 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.40 (1H, d), 7.55 (1H, s), 8.15 (1H, dd), 8.23 (1H, d); 元素分析値 C₁₇H₁₅N₅OS · 1/4H₂Oの計算値(%) C, 58.94; H, 4.66; N, 20.22, 測定値(%) C, 59.36; H, 4.63; N, 19.90.

【0199】[実施例38] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-ヒドロキシフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-6-(4-メトキシベンジル)オキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-6-ヒドロキシフェニル)-1H-テトラゾールを2等量の4-メトキシベンジルクロリド及び炭酸カリウムを用い、実施例1の工程3と同様に

処理し、5-(3-イオド-6-(4-メトキシベンジル)オキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 159~160℃(再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.84 (1H, d), 6.85 (2H, d), 6.87 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.64 (1H, dd), 8.27 (1H, d).

【0200】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-(4-メトキシベンジル)オキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-6-(4-メトキシベンジル)オキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-(4-メトキシベンジル)オキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 159~160℃(再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88~2.10 (2H, m), 2.26~2.41 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.87 (2H, d), 6.88 (2H, d), 6.92 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.62 (1H, d), 8.23 (1H, d).

【0201】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-ヒドロキシフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-(4-メトキシベンジル)オキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 205~209℃(decomp.) (再結晶溶媒: エタノール-エーテル); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.03 (2H, m), 2.18~2.33 (4H, m), 3.66 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.70 (1H, dd), 8.44 (1H, d); 元素分析値C

$_{16}H_{13}N_5$ OSの計算値(%) C, 57.82;

H, 4.25; N, 21.07, 測定値(%)

C, 57.43; H, 4.32; N, 20.79.

【0202】[実施例39] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの合成

2,6-ルチジン1.65gに氷冷撹拌下にトリフルオロ酢酸0.32mlを加えた。同温度で0.5時間撹拌した後、アジ化ナトリウム270mgを加え、室温で1時間撹拌した。これに3-イオド-2-フルオロベンゾニトリル1gを加え、80℃で16時間撹拌した。反応液を2N塩酸50mlに加え、析出結晶をろ取、水洗後、乾燥した。粗結晶をクロロホルム-エタノールから再結晶し、5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール1.05gをプリズム晶として得た。

融点182~184℃; NMR(400MHz, DM SO- d_6) δ ppm 7.25(1H, m), 8.16(1H, m), 8.21(1H, m); MS(EI) m/z 290(M^+); 元素分析値 $C_7H_4FIN_4$ の計算値(%) C, 28.99; H, 1.39; N, 19.32, 測定値(%) C, 29.26; H, 1.59; N, 19.05.

【0203】(工程2) 5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点124~126℃; NMR(400MHz, DM SO- d_6) δ ppm 3.75(3H, s), 5.95(2H, s), 6.97(2H, d), 7.18(1H, t), 7.40(2H, d), 8.03(2H, m); MS(EI) m/z 410(M^+); 元素分析値 $C_{15}H_{12}FIN_4O$ の計算値(%) C, 43.92; H, 2.95; N, 13.66, 測定値(%) C, 43.89; H, 3.02; N, 13.83.

【0204】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェ

ニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 114~116℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92~2.40(6H, m), 3.66~3.75(1H, m), 3.80(3H, s), 5.78(2H, s), 6.89~6.93(2H, m), 6.99(1H, s), 7.27(1H, t), 7.40~7.43(2H, m), 7.65~7.69(1H, m), 8.13~8.17(1H, m); MS(FAB) m/z 445(M^+ +1); 元素分析値 $C_{24}H_{20}FN_5$ OSの計算値(%) C, 64.70; H, 4.52; N, 15.72, 測定値(%) C, 64.73; H, 4.56; N, 15.81.

【0205】(工程4) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 192~195℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR $_{\nu_{max}}$ cm⁻¹ 2224; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85~2.35(6H, m), 3.65~3.74(1H, m), 7.55(1H, t), 7.61(1H, s), 7.97~8.01(1H, m), 8.17~8.21(1H, m); MS(FAB) m/z 326(M^+ +1); 元素分析値 $C_{16}H_{12}FN_5S$ の計算値(%) C, 59.06; H, 3.72; N, 21.52, 測定値(%) C, 58.89; H, 3.79; N, 21.45.

【0206】[実施例40] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルチオフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-6-メチルチオフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール204mgをDMSO10mlに溶解し、メタンチオールナトリウム塩(約15%含有水溶液)0.5mlを加え、室温で3時間撹拌した。反応液を、1N塩酸100mlに注ぎ、析出結晶をろ取、水洗後、乾燥した。粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、5-(3-イオド-6-メチルチオフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール183mgを針状晶として得た。

融点138~140℃; NMR(400MHz, CD

Cl_3) δ ppm 2.46 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.89~6.91 (2H, m), 7.05 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 8.29 (1H, d); MS (EI) m/z 438 (M^+);

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{OS}$ の計算値 (%) C, 43.85; H, 3.45; N, 12.78, 測定値 (%) C, 44.17; H, 3.55; N, 12.91.

【0207】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルチオフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-6-メチルチオフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、引き続き、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 114~116°C (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR ν_{max} cm^{-1} 2216; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.86~2.32 (6H, m), 2.67 (3H, s), 3.63~3.71 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.82 (1H, dd), 7.99 (1H, d); MS (FAB) m/z 354 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}_2$ の計算値 (%) C, 57.77; H, 4.28; N, 19.81, 測定値 (%) C, 57.31; H, 4.34; N, 19.65.

【0208】[実施例41] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-クロロフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(6-クロロ-3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(6-クロロ-3-イオドフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(6-クロロ-3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 90~91°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.23 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.68 (1H, d), 8.25 (1H, d).

【0209】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-クロロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(6-クロロ-3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロ

ブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-クロロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 66~67°C (再結晶溶媒: エーテル-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.88~2.11 (2H, m), 2.26~2.42 (4H, m), 3.69 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.97 (1H, s), 7.41 (2H, d), 7.51 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 8.17 (1H, d).

【0210】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-クロロフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-クロロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 183~185°C (再結晶溶媒: エタノール-エーテル); NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.86~2.02 (2H, m), 2.18~2.31 (4H, m), 3.68 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.13 (1H, s); MS (EI) m/z 341 (M^+);

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{ClS}$ の計算値 (%) C, 56.22; H, 3.54; N, 20.49, 測定値 (%) C, 56.02; H, 3.63; N, 20.21.

【0211】[実施例42] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-クロロフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(2-クロロ-3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(2-クロロ-3-イオドフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(2-クロロ-3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 91~92°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.76 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.06 (1H, t), 7.40 (2H, d), 7.82 (1H, d), 7.99 (1H, d).

【0212】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-クロロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テト

ラゾールの合成

5-(2-クロロ-3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4として同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-クロロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 69~70℃(再結晶溶媒: エーテル-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.11(2H, m), 2.26~2.40(4H, m), 3.72(1H, m), 3.80(3H, s), 5.79(2H, s), 6.91(2H, d), 7.00(1H, s), 7.34(1H, t), 7.41(2H, d), 7.72(1H, d), 7.97(1H, d).

【0213】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-クロロフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-クロロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 167~170℃(再結晶溶媒: 水-エタノール); IR_{max} cm⁻¹ 2220; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83~2.10(2H, m), 2.19~2.35(4H, m), 3.70(1H, m), 7.61(1H, s), 7.65(1H, t), 7.92(1H, dd), 8.02(1H, dd); MS(EI) m/z 341(M⁺); 元素分析値C₁₈H₁₂N₅ClSの計算値(%) C, 56.22; H, 3.54; N, 20.49, 測定値(%) C, 56.35; H, 3.76; N, 19.94.

【0214】[実施例43] 5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール

(工程1) 5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

実施例39で合成した、5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-イソプロピル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 116~119℃; NMR(400MHz, CD

Cl₃) δ ppm 1.35(6H, d), 3.12~3.19(1H, m), 3.80(3H, s), 5.78(2H, s), 6.89~6.92(2H, d), 6.98(1H, s), 7.27(1H, t), 7.39~7.41(2H, d), 7.64~7.68(1H, m), 8.12~8.17(1H, m); MS(EI) m/z 433(M⁺); 元素分析値C₂₃H₂₀FN₅OSの計算値(%) C, 63.73; H, 4.65; N, 16.16, 測定値(%) C, 63.69; H, 4.69; N, 16.22.

【0215】(工程2) 5-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-イソプロピル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 155~158℃(再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2220; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(6H, d), 3.07~3.16(1H, m), 7.55(1H, t), 7.58(1H, s), 7.97~8.00(1H, m), 8.17~8.20(1H, m); MS(EI) m/z 313(M⁺); 元素分析値C₁₅H₁₂FN₅Sの計算値(%) C, 57.49; H, 3.86; N, 22.35, 測定値(%) C, 57.50; H, 3.95; N, 22.29.

【0216】[実施例44] 5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

実施例39で用いた、5-(3-イオド-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-n-プロピル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 97~99℃; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98(3H, t), 1.78(2H, m), 2.80(2H, t), 3.80(3H, s), 5.78(2H, s), 6.89~6.91(2H, d), 6.98(1H, s), 7.27(1H, t), 7.40~7.42(2H, d), 7.64~7.68(1H,

m), 8.12~8.16 (1H, m); MS (EI) m/z 433 (M⁺); 元素分析値 C₂₃H₂₀FN₅ OS の計算値 (%) C, 63.73; H, 4.65; N, 16.16, 測定値 (%) C, 63.58; H, 4.71; N, 16.02.

【0217】(工程2) 5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-n-プロピル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 149~152℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2224; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (3H, t), 1.70 (2H, m), 2.75 (2H, t), 7.55 (1H, t), 7.59 (1H, s), 7.94~8.01 (1H, m), 8.14~8.22 (1H, m); MS (EI) m/z 313 (M⁺); 元素分析値 C₁₅H₁₂FN₅ S の計算値 (%) C, 57.49; H, 3.86; N, 22.35, 測定値 (%) C, 57.47; H, 3.98; N, 22.11.

【0218】[実施例45] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-メチルフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを油状物として得た。NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.81 (1H, d), 7.94 (1H, dd).

【0219】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 140~142℃(再結晶溶媒:エーテル-n-

ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88~2.11 (2H, m), 2.27~2.42 (4H, m), 2.77 (3H, s), 3.69 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.97 (1H, s), 7.30 (1H, t), 7.41 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.96 (1H, dd); 元素分析値 C₂₅H₂₃N₅ OS の計算値 (%) C, 68.00; H, 5.25; N, 15.86, 測定値 (%) C, 67.83; H, 5.26; N, 15.94.

【0220】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 209~211℃(再結晶溶媒:エタノール-エーテル); NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.06 (2H, m), 2.19~2.34 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.69 (1H, m), 7.52 (1H, t), 7.56 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.85 (1H, d); MS (EI) m/z 321 (M⁺); 元素分析値 C₁₇H₁₅N₅ S の計算値 (%) C, 63.53; H, 4.70; N, 21.79, 測定値 (%) C, 63.44; H, 4.80; N, 21.73.

【0221】[実施例46] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.81 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.22 (1H, t), 7.36 (2H, d), 7.48 (1H, d), 8.22 (1H, d).

【0222】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.11 (2H, m), 2.26~2.43 (4H, m), 3.63~3.77 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.02 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.57~7.63 (1H, m), 7.88~7.90 (1H, m).

【0223】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 209~211℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2224; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89~2.04 (2H, m), 2.21~2.35 (1H, m), 3.70 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.94 (1H, t), 8.19 (1H, d); MS (FAB) m/z 376 (M⁺ +1); 元素分析値 C₁₇H₁₂F₃N₅S · 1/2H₂O の計算値 (%) C, 53.12; H, 3.41; N, 18.22, 測定値 (%) C, 53.39; H, 3.27; N, 18.44.

【0224】[実施例47] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-トリフルオロメチルフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-6-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-6-トリフルオロメチルフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-6-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 59~61℃; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.81 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.52 (1H, d), 7.

94 (1H, dd), 8.22 (1H, d).

【0225】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-トリフルオロメチルフェニル)-1H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.17 (2H, m), 2.27~2.41 (4H, m), 3.70 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.00 (1H, s), 7.39 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.08 (1H, s).

【0226】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-トリフルオロメチルフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 209~211℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2224; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.06 (2H, m), 2.19~2.34 (1H, m), 3.69 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.03~8.13 (1H, m), 8.16 (1H, s); MS (FAB) m/z 376 (M⁺ +1); 元素分析値 C₁₇H₁₂F₃N₅S の計算値 (%) C, 54.40; H, 3.22; N, 18.66, 測定値 (%) C, 54.29; H, 3.38; N, 18.41.

【0227】[実施例48] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-メトキシカルボニルフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-5-メトキシカルボニルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-5-メトキシカルボニルフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-5-メトキシカルボニルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 97℃; IR_{max} cm⁻¹ 1728; NM

R (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.39 (2H, d), 8.44 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.74 (1H, s); MS (EI) m/z 450 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{O}_3$ の計算値 (%) C, 46.35; H, 3.36; N, 12.44, 測定値 (%) C, 46.08; H, 3.65; N, 12.50.

【0228】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-メトキシカルボニルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-5-メトキシカルボニルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-メトキシカルボニルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.93~2.40 (6H, m), 3.71 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.99 (1H, s), 7.41 (2H, d), 8.32 (1H, d), 8.54 (1H, t), 8.79 (1H, d).

【0229】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-メトキシカルボニルフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-メトキシカルボニルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 189~191°C (再結晶溶媒: 塩化メチレン); $\text{IR}_{\nu\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 2224, 1720; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.80~2.32 (6H, m), 3.69 (1H, m), 3.98 (3H, s), 7.60 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.68 (1H, s); MS (FAB) m/z 366 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ の計算値 (%) C, 59.16; H, 4.14; N, 19.17, 測定値 (%) C, 58.79; H, 4.14; N, 18.76.

【0230】[実施例49] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-6-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾ

ールの合成

5-(3-イオド-6-メトキシフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-6-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 133~135°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.89~6.91 (2H, m), 7.37~7.39 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 8.20 (1H, d); MS (EI) m/z 422 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{O}_2$ の計算値 (%) C, 45.52; H, 3.58; N, 13.27, 測定値 (%) C, 45.49; H, 3.68; N, 13.29.

【0231】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-6-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 98~101°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.93~2.40 (6H, m), 3.71 (1H, m), 3.64~3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.89~6.92 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.38~7.42 (2H, m), 7.66 (1H, dd), 8.17 (1H, d); MS (EI) m/z 457 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ の計算値 (%) C, 65.63; H, 5.07; N, 15.31, 測定値 (%) C, 65.40; H, 5.03; N, 15.45.

【0232】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 219~221°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); $\text{IR}_{\nu\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 2216; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.86

～2.34 (6H, m), 3.63～3.71 (1H, m), 4.04 (3H, s), 7.39 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 8.29 (1H, d); MS (EI) m/z 337 (M^+); 元素分析値 $C_{17}H_{15}N_5$ OSの計算値(%) C, 60.52; H, 4.48; N, 20.76, 測定値(%) C, 60.50; H, 4.60; N, 20.93.

【0233】[実施例50] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルチオフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-2-メチルチオフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-メチルチオフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-2-メチルチオフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.30 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.88～6.92 (2H, m), 7.07 (1H, t), 7.38～7.41 (2H, m), 7.61 (1H, dd), 8.06 (1H, dd).

【0234】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルチオフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-メチルチオフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルチオフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.89～2.40 (6H, m), 2.44 (3H, s), 3.67～3.75 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.89～6.91 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.40～7.42 (2H, m), 7.69 (1H, dd), 7.73 (1H, dd).

【0235】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルチオフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルチオフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1

の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 151～154℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2212; NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.86～2.32 (6H, m), 2.39 (3H, s), 3.65～3.73 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, t), 7.72 (1H, d), 7.95 (1H, d); MS (EI) m/z 353 (M^+); 元素分析値 $C_{17}H_{15}N_5S_2$ の計算値(%) C, 57.77; H, 4.28; N, 19.81, 測定値(%) C, 57.64; H, 4.38; N, 19.60.

【0236】[実施例51] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-プロモフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-5-プロモフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-5-プロモフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-5-プロモフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 154～155℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.92 (1H, t), 8.24 (1H, t), 8.40 (1H, t); MS (FAB) m/z 473 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{15}H_{12}BrIN_4O$ の計算値(%) C, 38.24; H, 2.57; N, 11.90, 測定値(%) C, 38.25; H, 2.54; N, 12.10.

【0237】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-プロモフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-5-プロモフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-プロモフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 127～129℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.95～2.09 (2H, m), 2.29～2.40 (4H, m), 3.68～3.72 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.91 (2H, d),

6.99 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.78 (1H, t), 8.29~8.39 (1H, m); MS (FAB) m/z 508 [$(M^+ + 2) + 1$], 506 [$(M^+) + 1$]; 元素分析値 $C_{24}H_{20}BrN_5OS \cdot 1/4H_2O$ の計算値 (%) C, 56.42; H, 4.04; N, 13.71, 測定値 (%) C, 56.49; H, 4.07; N, 13.69.

【0238】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-ブロモフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-5-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 104~105°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2210; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.06 (2H, m), 2.19~2.32 (4H, m), 3.73 (1H, m), 7.59 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, s); MS (FAB) m/z 388 [$(M^+ + 2) + 1$], 386 [$(M^+) + 1$]; 元素分析値 $C_{16}H_{12}BrN_5S \cdot 1/4H_2O$ の計算値 (%) C, 49.18; H, 3.22; N, 17.92, 測定値 (%) C, 49.20; H, 3.12; N, 17.88.

【0239】[実施例52] 5-(3,5-ビス(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3,5-ジイオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成
5-(3-ブロモ-5-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例16の工程2と同様に処理し、5-(3,5-ジイオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 177~178°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.37 (2H, d), 8.11~8.12 (1H, m), 8.43 (2H, d).

【0240】(工程2) 5-(3,5-ビス(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3,5-ジイオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル

-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3,5-ビス(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを茶褐色アモルファスとして得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.90~2.11 (4H, m), 2.28~2.42 (8H, m), 3.66~3.75 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.98 (2H, s), 7.41 (2H, d), 7.82 (1H, s), 8.37 (2H, d).

【0241】(工程3) 5-(3,5-ビス(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3,5-ビス(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 212~214°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2216; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.85~2.06 (4H, m), 2.19~2.34 (8H, m), 3.65~3.73 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.36 (2H, d); MS (FAB) m/z 469 [$(M^+ + 1)$]; 元素分析値 $C_{25}H_{20}N_6S_2 \cdot 3/4H_2O$ の計算値 (%) C, 62.28; H, 4.49; N, 17.43, 測定値 (%) C, 62.46; H, 4.38; N, 17.49.

【0242】[実施例53] 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(5-イオド-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(5-イオド-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(5-イオド-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 183~186°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.80 (6H, s), 5.74 (4H, s), 6.91 (4H, d), 7.3

9 (4H, d), 8.56 (2H, d), 8.82~8.83 (1H, m).

【0243】(工程2) 5-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(5-イオド-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、引き続き、これを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 >300℃ (再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2220; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88~2.04 (2H, m), 2.23~2.35 (4H, m), 3.66~3.74 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.46 (2H, d), 8.86~8.87 (1H, m); 元素分析値C₁₇H₁₃N₉S·1/2H₂Oの計算値(%) C, 53.12; H, 3.67; N, 32.79, 測定値(%) C, 53.25; H, 4.05; N, 33.06.

【0244】[実施例54] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-2-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-メトキシフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-2-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 65~69℃ (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.88~6.91 (2H, m), 6.97 (1H, t), 7.39~7.41 (2H, m), 7.90 (1H, dd), 8.02 (1H, dd); MS (EI) m/z 422 (M⁺); 元素分析値C₁₆H₁₅IN₄O₂の計算値(%) C, 45.52; H, 3.58; N, 13.27, 測定値(%) C, 45.69; H, 3.75; N, 13.48.

【0245】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4

と同様に処理し、引き続き、これを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 153~155℃ (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2216; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85~2.34 (6H, m), 3.65~3.73 (1H, m), 4.01 (3H, s), 7.42 (1H, t), 7.59 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 8.12 (1H, dd); MS (EI) m/z 337 (M⁺); 元素分析値C₁₇H₁₅N₅O₅の計算値(%) C, 60.52; H, 4.48; N, 20.76, 測定値(%) C, 60.34; H, 4.53; N, 20.60.

【0246】[実施例55] エチル 4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシアセテート: (工程1) エチル 4-(2-イオド-2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシアセテート 及び エチル 4-(2-イオド-2-(2-(4-メトキシ-5-イル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシアセテートの合成

4-(2-イオド-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシアセテートを実施例1の工程3と同様に処理し、4-(2-イオド-2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシアセテート及び エチル 4-(2-イオド-2-(2-(4-メトキシ-5-イル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシアセテートを約1:1の混合物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 and 1.29 (3H, each t), 3.76 and 3.79 (3H, each s), 4.23 and 4.25 (2H, each q), 4.59 and 4.70 (2H, s), 5.58 and 5.75 (2H, each s), 6.63 and 6.72 (1H, each d), 6.74~6.76 and 6.88~6.90 (2H, each m), 6.98~7.00 and 7.38~7.41 (2H, each m), 7.52 (1/2H, d), 7.67 and 7.76 (1H, each dd), 8.27 (1/2H, d).

【0247】(工程2) エチル 4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシアセテートの合成
エチル 4-(2-イオド-2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシアセテートとエチル 4-(2-イオド-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-

イル) フェノキシアセテートの混合物(1:1)と4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、引き続き、これを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 176~178℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm^{-1} 2216, 1730; NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26(3H, t), 1.84~2.33(6H, m), 3.63~3.71(1H, m), 4.17(2H, q), 5.13(2H, s), 7.34(1H, d), 7.52(1H, s), 7.83(1H, d), 8.31(1H, s); MS(EI) m/z 409(M^+); 元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ Sの計算値(%) C, 58.67; H, 4.68; N, 17.10, 測定値(%) C, 58.67; H, 4.68; N, 17.16.

【0248】[実施例56] 4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ酢酸:エチル 4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシアセテート350mgにTHF 5ml及び0.25N水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応液を水100mlに注ぎ、1N塩酸10mlを加えた。析出した結晶を、ろ取、水洗後乾燥した。粗結晶をクロロホルム-エタノールから再結晶し、表題物290mgを結晶性粉末として得た。

融点 251~255℃; IR ν_{\max} cm^{-1} 2216, 1720; NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.86~2.34(6H, m), 3.63~3.71(1H, m), 5.06(2H, s), 7.34(1H, d), 7.52(1H, s), 7.85(1H, dd), 8.34(1H, d); MS(EI) m/z 381(M^+); 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$ Sの計算値(%) C, 56.68; H, 3.96; N, 18.36, 測定値(%) C, 56.54; H, 4.10; N, 18.14.

【0249】[実施例57] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ヒドロキシフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(2-ヒドロキシ-3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(2-ヒドロキシ-3-イオドフェニル)-1H-テトラゾールを、2等量の4-メトキシベンジルクロリド及び炭酸カリウムを用い、実施例1の工程3と同様に処理し、5-(2-ヒドロキシ-3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾ

ールを油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.78(3H, s), 3.82(3H, s), 4.89(2H, s), 5.73(2H, s), 6.84~6.88(4H, m), 6.99(1H, t), 7.32~7.34(2H, m), 7.37~7.40(2H, m), 7.94(1H, dd), 8.04(1H, dd).

【0250】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ヒドロキシフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(2-ヒドロキシ-3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、引き続き、これを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 195~199℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム); IR ν_{\max} cm^{-1} 3116, 2980, 2948, 2216, 1616, 1588, 1554, 1512; NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.84~2.34(6H, m), 3.63~3.72(1H, m), 7.16(1H, t), 7.52(1H, s), 7.75(1H, dd), 8.04(1H, dd); MS(EI) m/z 323(M^+); 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$ Sの計算値(%) C, 58.61; H, 4.15; N, 21.36, 測定値(%) C, 58.69; H, 4.13; N, 21.04.

【0251】[実施例58] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-イソプロポキシフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-2-イソプロポキシフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-イソプロポキシフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-2-イソプロポキシフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールを油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.05(6H, d), 3.71(3H, s), 4.05~4.06(1H, m), 5.51(2H, s), 6.68~6.71(2H, m), 6.89~6.92(2H, m), 6.91(1H, t), 7.29(1H, dd), 7.99(1H, dd).

【0252】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-イソプロポキシフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-2-イソプロポキシフェニル)-1

-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、引き続き、これを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 193~196℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 3096, 2976, 2216, 1600; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33 (6H, d), 1.92~2.45 (6H, m), 3.72~3.80 (1H, m), 5.10~5.18 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, t), 7.66 (1H, d), 8.37 (1H, d), 13.30 (1H, br s); MS (EI) m/z 365 (M⁺); 元素分析値 C₁₉H₁₉N₅ OSの計算値(%) C, 62.44; H, 5.24; N, 19.16, 測定値(%) C, 62.45; H, 5.27; N, 19.29.

【0253】[実施例59] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-1H-テトラゾール

(工程1) 5-(3-イオド-6-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-6-メチルフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオド-6-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 67~69℃(再結晶溶媒:エタノール-水);

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33 (6H, d), 2.56 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.21 (2H, d), 7.04 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.65 (1H, d), 8.33 (1H, d).

【0254】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオド-6-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.30~2.50 (4H, m), 2.65 (3H, s), 3.60~3.80 (1

H, m), 3.81 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.92 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.42 (2H, dd), 7.55 (1H, dd), 8.25 (1H, d).

【0255】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 131~132℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム); IR_{max} cm⁻¹ 1662, 1586, 1390, 1286, 994; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 2.56 (3H, s), 3.60~3.70 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 8.02 (1H, br), 8.12 (1H, s); MS (FAB) m/z 322 (M⁺+1); 元素分析値 C₁₇H₁₅N₅ S·H₂Oの計算値(%) C, 52.38; H, 3.97; N, 15.42, 測定値(%) C, 52.42; H, 4.04; N, 15.51.

【0256】[実施例60] 5-(2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(2-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(2-イオドフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(2-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.88~6.92 (2H, d), 7.11~7.15 (1H, m), 7.40~7.45 (3H, m), 7.71~7.73 (1H, m), 8.00~8.02 (1H, m).

【0257】(工程2) 5-(2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(2-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾ

リル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物として得た。
NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.08 (2H, m), 2.30~2.39 (4H, m), 3.68~3.73 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.81~6.84 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.41~7.43 (2H, m), 7.43~7.52 (2H, m), 7.72~7.75 (1H, m), 8.13~8.15 (1H, m).

【0258】(工程3) 5-(2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 146~147°C (decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2216; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82~2.04 (2H, m), 2.18~2.46 (4H, m), 3.61~3.70 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.67~7.73 (2H, m), 7.88~7.91 (2H, m); MS (FAB) m/z 308 (M⁺+1); 元素分析値C₁₆H₁₃N₅Sの計算値(%) C, 62.51; H, 4.26; N, 22.79, 測定値(%) C, 62.09; H, 4.28; N, 22.56.

【0259】[実施例61] 5-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(4-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(4-イオドフェニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(4-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを油状物として得た。

融点 122~123°C (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.79 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.88~6.91 (2H, d), 7.36~7.39 (3H, m), 7.79~7.86 (4H, m); MS (FAB) m/z 393 (M⁺+1); 元素分析値C₁₅H₁₃IN₄Sの計算値(%) C, 45.93; H, 3.34; N, 14.29, 測定値(%) C, 46.13; H, 3.35; N, 14.47.

【0260】(工程2) 5-(4-(2-(4-シク

ロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(4-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物として得た。
融点 140~141°C (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.08 (2H, m), 2.29~2.39 (4H, m), 3.65~3.74 (1H, m), 3.97 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.90 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.67 (2H, d), 8.14 (2H, m); MS (FAB) m/z 428 (M⁺+1); 元素分析値C₂₄H₂₁N₅OSの計算値(%) C, 67.43; H, 4.95; N, 16.38, 測定値(%) C, 67.15; H, 4.99; N, 16.12.

【0261】(工程3) 5-(4-(4-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 166~167°C (decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2208; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.03 (2H, m), 2.21~2.33 (4H, m), 3.63~3.72 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.89 (2H, d), 8.12 (2H, d); MS (FAB) m/z 308 (M⁺+1); 元素分析値C₁₆H₁₃N₅Sの計算値(%) C, 62.51; H, 4.26; N, 22.79, 測定値(%) C, 62.31; H, 4.28; N, 22.60.

【0262】[実施例62] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-(N-メチル-N-トリフルオロアセチル)アミノフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオド-6-(N-メチル-N-トリフルオロアセチル)アミノ)ベンズニトリルの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-(N-メチル-N-トリフルオロアセチル)アミノ)ベンズニトリルと4-シクロブチル

ー2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-イオド-6-(N-メチル-N-トリフルオロアセチル)アミノ)ベンゾニトリルを得た。融点 94~96℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85~2.45(6H, m), 3.44(3H, s), 3.72(1H, m), 7.05(1H, s), 7.42(1H, d), 7.87(1H, d), 7.97(1H, s); MS(FAB)m/z 390(M⁺+1); 元素分析値C₁₉H₁₄F₃N₃OSの計算値(%) C, 58.60; H, 3.62; N, 10.79, 測定値(%) C, 58.18; H, 3.87; N, 10.57.

【0263】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-(N-メチル-N-トリフルオロアセチル)アミノフェニル)-1H-テトラゾールの合成

2, 6-ルチジン396mg及びDMF 3mlに、氷冷撹拌下にトリフルオロ酢酸0.095mlを加えた。これを室温で30分撹拌した後、アジ化ナトリウム80mgを加え、さらに室温で1時間撹拌した。反応液に5-(3-イオド-6-(N-メチル-N-トリフルオロアセチル)アミノ)ベンゾニトリル320mgを加え、70~75℃で6時間撹拌した。冷却後、反応液を2N塩酸50mlに注いだ。析出した結晶をろ取り、水洗後、乾燥した。粗結晶をエーテル-n-ヘキサンから再結晶し、表題物270mgを針状晶として得た。

融点 155~156℃; IR ν_{\max} cm⁻¹ 2244, 1728, 1714; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.93~2.45(6H, m), 3.47(3H, s), 3.70(1H, m), 7.00(1H, s), 7.47(1H, d), 8.58(1H, dd), 9.08(1H, d); MS(FAB)m/z 433(M⁺+1); 元素分析値C₁₉H₁₅N₆OSの計算値(%) C, 52.77; H, 3.50; N, 19.44, 測定値(%) C, 53.10; H, 3.83; N, 19.61.

【0264】[実施例63] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルアミノフェニル)-1H-テトラゾール: 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-(N-メチル-N-トリフルオロアセチル)アミノフェニル)-1H-テトラゾール160mgに0.5N炭酸ナトリウム水溶液3ml及びメタノール3mlを加え、室温で5時間撹拌した。反応液を0.5N塩酸10mlに注ぎ、析出結晶をろ取した。粗結晶をクロロホルム-エタノールから再結晶し、表題物を針状晶として得た。

融点 157~161℃; IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92~2.45(6H, m), 2.99(3H, s), 3.70(1H, m), 4.84(1H, br), 6.72(1H, d), 6.94(1H, s), 8.16(1H, br d), 8.62(1H, br s); MS(FAB)m/z 337(M⁺+1).

【0265】[実施例64] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-トリフルオロアセトアミノフェニル)-1H-テトラゾール: 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-トリフルオロアセトアミノ)ベンゾニトリルを実施例62の工程2と同様に処理し、表題物を得た。

融点 210~212℃(再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85~2.40(6H, m), 3.70(1H, m), 7.14(1H, s), 7.76(1H, s), 7.78(1H, d), 8.47(1H, d), 8.70(1H, d), 12.59(1H, s); MS(FA B)m/z 418(M⁺+1); 元素分析値C₁₈H₁₃F₃N₆OSの計算値(%) C, 51.67; H, 3.13; N, 20.09, 測定値(%) C, 51.51; H, 3.33; N, 19.97.

【0266】[実施例65] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-アミノフェニル)-1H-テトラゾール: 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-トリフルオロアセトアミノフェニル)-1H-テトラゾールを実施例63と同様に処理し、表題物を得た。

融点 128~136℃(再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2196; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.83~2.45(6H, m), 3.83(1H, m), 6.72(1H, d), 7.04(1H, s), 7.27(1H, m), 8.03(1H, d); MS(FAB)m/z 323(M⁺+1); 元素分析値C₁₆H₁₄N₆Sの計算値(%) C, 59.61; H, 4.38; N, 26.07, 測定値(%) C, 59.78; H, 4.79; N, 25.24.

【0267】[実施例66] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-アセトキシメチルフェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-アセトキシメチルベンゾニトリルの合成

5-(3-イオド-2-アセトキシメチル)ベンゾニト

リルと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-アセトキシメチルベンゾニトリルを得た。

融点 84~87℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.87~2.45(6H, m), 3.71(1H, m), 5.49(2H, s), 7.03(1H, s), 7.49(1H, t), 7.72(1H, d), 7.85(1H, d); MS(FAB) m/z 337(M⁺+1); 元素分析値C₁₉H₁₆N₂O₂S·1/4H₂Oの計算値(%) C, 66.94; H, 4.88; N, 8.22, 測定値(%) C, 66.80; H, 4.83; N, 7.78.

【0268】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-アセトキシメチルベンゾニトリルを実施例62の工程2と同様に処理し、表題物を得た。

融点 128~136℃(再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR_νmax cm⁻¹ 2232, 1716; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.76~2.32(6H, m), 1.95(3H, s), 3.55(1H, m), 5.25(1H, d), 6.88(1H, s), 7.55(1H, t), 7.81(1H, m), 7.85(1H, m); MS(FA B) m/z 380(M⁺+1); 元素分析値C₁₉H₁₇N₅O₂Sの計算値(%) C, 60.19; H, 4.52; N, 18.46, 測定値(%) C, 60.61; H, 4.81; N, 18.48.

【0269】[実施例67] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ヒドロキシメチルフェニル)-1H-テトラゾール:5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-アセトキシメチルフェニル)-1H-テトラゾールを実施例63と同様に処理し、表題物を得た。

融点 255~259℃(再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.95~2.48(6H, m), 3.50(1H, m), 5.83(2H, s), 7.53(1H, br s), 7.67(1H, t), 8.04(1H, t), 8.17(1H, br s), 8.72(1H, d); MS(FAB) m/z 338(M⁺+1); 元素分析値C₁₇H₁₅N₅OS·1/2H₂Oの計算値(%) C, 58.94; H, 4.66; N, 20.21, 測定値(%) C, 58.72; H, 4.46; N, 20.24.

【0270】[実施例68] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-アセチル-2H-テトラゾール:5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール615mgに無水酢酸5ml及びピリジン1mlを加え、室温で15時間攪拌した。反応液を1N塩酸100mlに注ぎ、析出結晶をろ取、水洗後、乾燥した。粗結晶をエーテル-n-ヘキサンから再結晶し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-アセチル-2H-テトラゾールを得た。

融点 110~112℃; IR_νmax cm⁻¹ 2216, 1778; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90~2.42(6H, m), 3.03(3H, s), 3.69~3.76(1H, m), 6.99(1H, s), 7.56(1H, t), 7.67(1H, dt), 8.30(1H, dt), 8.52(1H, t); MS(EI) m/z 349(M⁺); 元素分析値C₁₈H₁₅N₅OSの計算値(%) C, 61.87; H, 4.33; N, 20.04, 測定値(%) C, 61.87; H, 4.49; N, 20.06.

【0271】[実施例69] 3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン:(工程1) 3-(3-イオドフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの合成

3-(3-イオドフェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを実施例1の工程3と同様に処理し、3-(3-イオドフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを淡黄色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80(3H, s), 4.74(2H, s), 6.84~6.86(2H, m), 7.03~7.05(2H, m), 7.23(1H, t), 7.41(1H, d), 7.73(1H, s), 7.91(1H, d).

【0272】(工程2) 3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの合成

3-(3-イオドフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.90~2.40 (6H, m), 3.68~3.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.81~6.83 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.01~7.03 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, d).

【0273】(工程3) 3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの合成
3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 246~249°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2224, 1782; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.84~2.34 (6H, m), 3.64~3.72 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.69 (1H, t), 7.91 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.07 (1H, s), 13.01 (1H, s); MS (EI) m/z 323 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ の計算値 (%) C, 63.14; H, 4.05; N, 12.99, 測定値 (%) C, 62.74; H, 4.07; N, 12.61.

【0274】[実施例70] (Z)-5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン:
(工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアルデヒドの合成
3-イオドベンズアルデヒドと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアルデヒドを得た。

融点 77~79°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.89~2.43 (6H, m), 3.67~3.75 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.83 (1H, dt), 7.91 (1H, dt), 8.09 (1H, t), 10.02 (1H, s).

【0275】(工程2) (Z)-5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オンの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアルデヒド 535mg、ロダニン 266mg 及び酢酸ナトリウム 656mg に酢酸 20ml を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液を水 200ml

1 に注ぎ、析出した結晶を集めた。これを、シリカゲルを用いるアカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: 酢酸エチル = 20:1) にて精製し、クロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、表題物を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点 198~201°C; IR ν_{max} cm^{-1} 2208, 1732; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.91~2.41 (6H, m), 3.69~3.77 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.49~7.51 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.64~7.67 (1H, m), 7.69 (1H, s), 9.77 (1H, s); MS (EI) m/z 382 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ の計算値 (%) C, 59.66; H, 3.69; N, 7.32, 測定値 (%) C, 59.52; H, 3.66; N, 7.22.

【0276】[実施例71] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3-オン:

(工程1) 5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3-オンの合成

5-(3-イオドフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3-オンを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3-オンを赤褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.42 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.94 (1H, t), 8.06 (1H, d), 8.43 (1H, s).

【0277】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3-オンの合成

5-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3-オンと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3-オンを赤褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.90~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.60~3.80 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.99 (1H, s), 7.4

4 (2H, d), 7.53 (1H, t), 7.78 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.30 (1H, s).

【0278】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3-オンの合成
5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3-オンを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 208~212℃(再結晶溶媒:クロロホルム-メタノール-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 1600, 1470, 1380, 1248, 1136; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80~1.90 (1H, m), 1.90~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.60~3.80 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.25 (1H, s), 10.66 (1H, br s); MS (FAB) m/z 324 (M⁺ +1); 元素分析値 C₁₇H₁₃N₃O₂S·0.475H₂O の計算値 (%) C, 61.51; H, 4.24; N, 12.66, 測定値 (%) C, 61.92; H, 4.64; N, 12.50.

【0279】[実施例72] 3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-ヒドロキシイソオキサゾール: 3-(3-イオドフェニル)-5-ヒドロキシイソオキサゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、表題物を得た。

融点 143~148℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.60~3.80 (1H, m), 4.20 (2H, ds), 6.99 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.66 (1H, d); MS (FAB) m/z 323 (M⁺ +1).

【0280】[実施例73] 2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾリン-5-オン: 2-(3-イオドフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾリン-5-オンと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、表題物を得た。

融点 186~190℃; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90~2.00 (1H,

m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.50 (4H, m), 3.60~3.80 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.71 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.08 (1H, s); MS (FAB) m/z 324 (M⁺ +1); 元素分析値 C₁₇H₁₃N₃O₂S·0.3H₂O の計算値 (%) C, 63.44; H, 4.02; N, 12.33, 測定値 (%) C, 63.15; H, 4.24; N, 12.34.

【0281】[実施例74] 2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3, 5-ジオン: 2-(3-イオドフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾリン-3, 5-ジオンと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、表題物を得た。

融点 141~145℃(decomp.); IR ν_{\max} cm⁻¹ 1738, 1574, 1358, 1182; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.60~3.80 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.61 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.47 (1H, s); MS (FAB) m/z 340 (M⁺ +1).

【0282】[実施例75] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアルデヒドと2, 4-チアゾリンジオンを実施例70と同様に処理し、表題物を得た。

融点 198~201℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2212, 1748; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.44 (6H, m), 3.69~3.77 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.47~7.53 (2H, m), 7.63~7.65 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s), 9.09 (1H, s); MS (EI) m/z 366 (M⁺); 元素分析値 C₁₉H₁₉N₂O₂S₂·1/4H₂O の計算値 (%) C, 61.52; H, 3.94; N, 7.55, 測定値 (%) C, 61.51; H, 3.89; N, 7.31.

【0283】[実施例76] 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4H-テトラゾリン-5-オン:
(工程1) 1-(3-イオドフェニル)-4-(2-

(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-4H-テトラゾリン-5-オンの合成

1-(3-イオドフェニル)-4H-テトラゾリン-5-オン202mg、炭酸カリウム152mgにDMF5mlを加え、0℃で攪拌下に、(2-クロロメトキシエチル)トリメチルシラン133mgを加えた。同温度で30分、さらに室温で2時間攪拌した。反応液を水100mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:n-ヘキサン=1:1)で精製し、1-(3-イオドフェニル)-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-4H-テトラゾリン-5-オンを油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.03(9H, s), 0.99(2H, t), 3.75(2H, t), 5.39(2H, s), 7.24(1H, t), 7.70~7.73(1H, m), 7.97~7.99(1H, m), 8.35(1H, s)。

【0284】(工程2) 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4H-テトラゾリン-5-オンの合成

1-(3-イオドフェニル)-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-4H-テトラゾリン-5-オンと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、引き続きこれにDMF3ml、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0MのTHF溶液)1mlを加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を1N塩酸100mlに注ぎ、析出結晶をろ取した。粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、表題物を淡褐色結晶性粉末として得た。

融点 196~199℃; IR ν_{max} cm⁻¹ 2212, 1742; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.91~2.46(6H, m), 3.71~3.80(1H, m), 7.01(1H, s), 7.52(1H, t), 7.59(1H, d), 7.99(1H, d), 8.33(1H, s); MS(FAB) m/z 323(M⁺+1); 元素分析値C₁₆H₁₃N₅O Sの計算値(%) C, 59.43; H, 4.05; N, 21.66, 測定値(%) C, 59.06; H, 4.09; N, 21.33。

【0285】[実施例77] 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1 or 2 or 3H-[1, 2, 3]-トリアゾール:

(工程1) エチル 4-(3-ブロモフェニル)-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートの合成

アジ化ナトリウム1.11gをDMF10mlに懸濁し、氷冷攪拌下に、塩化アルミニウム1.45を徐々に加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、プロピオール酸エチル エステル1.3gのDMF5ml溶液を5分をかけて滴下した。反応液を室温で1時間攪拌した後、さらに60℃で30分攪拌した。冷却後、反応液を、氷100ml及び2M塩酸50ml中に注いだ。析出した結晶をろ取し、風乾した。粗結晶をクロロホルムに溶解し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:エタノール=8:2)で精製し、4-(3-ブロモフェニル)-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール1.52gを得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39(3H, t), 4.44(2H, q), 7.34(1H, t), 7.58(1H, m), 7.84(1H, d), 8.05(1H, br s)。

【0286】(工程2) エチル 4-(3-ブロモフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレート、エチル 4-(3-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレート及び エチル 4-(3-ブロモフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートの合成

エチル 4-(3-ブロモフェニル)-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートを実施例1の工程3と同様に処理し、エチル 4-(3-ブロモフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレート、エチル 4-(3-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレート及び エチル 4-(3-ブロモフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートを1位、2位及び3位の混合物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.24~1.34(3H, m), 3.78(3H, s), 4.25~4.45(2H, m), 5.59~5.87(2H, series of s), 6.83~7.97(8H, m)。

【0287】(工程3) 4-(3-イオドフェニル)-1H-(4-メトキシベンジル)-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール、または 4-(3-イオドフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール、または 4-(3-イオドフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾールの合成

工程3のブロミドを実施例19の工程2と同様に処理

し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、1位、2位或いは3位の単一異性体で、ハロゲン交換と同時に、脱エステルした、4-（3-イオドフェニル）-1H-（4-メトキシベンジル）-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール、または 4-（3-イオドフェニル）-2-（4-メトキシベンジル）-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール、または 4-（3-イオドフェニル）-3-（4-メトキシベンジル）-3H-[1, 2, 3]-トリアゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.82 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.93 (2H, d), 7.13 (1H, t), 7.27 (2H, d), 7.60 (1H, m), 7.70 (1H, d), 8.12 (1H, m).

【0288】(工程4) 4-（3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニル）-1 or 2 or 3-（4-メトキシベンジル）-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールの合成

工程3で得たイオド体と4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを、実施例1の工程4と同様に処理し、4-（3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニル）-1-（4-メトキシベンジル）-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール、または 4-（3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニル）-2-（4-メトキシベンジル）-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール、または 4-（3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニル）-3-（4-メトキシベンジル）-3H-[1, 2, 3]-トリアゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.85~2.43 (6H, m), 3.69 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.94 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.28 (2H, d), 7.42 (1H, t), 7.53 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.88 (1H, m), 7.95 (1H, t).

【0289】(工程5) 4-（3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニル）-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールの合成

上記の工程3で得られた化合物を、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 146~150°C（再結晶溶媒：クロロホルム-n-ヘキサン）；IR ν_{max} cm^{-1} 2216；NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.85~2.45 (6H, m), 3.71 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.87 (1

H, d), 7.79 (1H, s), 8.05 (1H, br)；MS (EI) m/z 306 (M^+)；元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ の計算値(%) C, 65.68；H, 4.70；N, 18.02, 測定値(%) C, 65.83；H, 4.67；N, 17.55.

【0290】[実施例78] エチル 4-（3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニル）-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレート：

(工程1) エチル 3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニルプロピオン酸の合成

エチル 3-イオドフェニルプロピオン酸と4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、エチル 3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニルプロピオン酸を赤褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37 (3H, t), 1.85~2.45 (6H, m), 3.70 (1H, m), 4.31 (2H, q), 6.98 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.79 (1H, s).

【0291】(工程2) エチル 4-（3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニル）-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートの合成

エチル 3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニルプロピオン酸を実施例77の工程1と同様に処理し、表題物を得た。

融点 142~145°C（再結晶溶媒：クロロホルム-n-ヘキサン）；IR ν_{max} cm^{-1} 2216, 1712；NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37 (3H, t), 1.85~2.45 (6H, m), 3.73 (1H, m), 4.42 (2H, q), 6.99 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.99 (1H, s)；MS (EI) m/z 378 (M^+)；元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ の計算値(%) C, 63.47；H, 4.79；N, 14.81, 測定値(%) C, 63.37；H, 4.90；N, 14.55.

【0292】[実施例79] 4-（3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニル）-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボン酸：エチル 4-（3-（2-（4-シクロブチル-2-チアゾリル）エチニル）フェニル）-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートを実施例56と同様に処理し、表題物を得た。

融点 142~145℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR_νmax cm⁻¹ 2216, 1740; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.85~2.40 (6H, m), 3.68 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.65 (1H, m), 7.95 (1H, br), 8.09 (1H, br); MS (EI) m/z 350 (M⁺); 元素分析値 C₁₈H₁₄N₄O₂S の計算値 (%) C, 61.70; H, 4.03; N, 15.99, 測定値 (%) C, 61.84; H, 4.27; N, 15.71.

【0293】[実施例80] 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボン酸:

(工程1) エチル 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレート、及び エチル 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートの合成

エチル 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートを実施例1の工程3の4-メトキシベンジル クロリドの替わりに、ヨウ化メチルを用い、同様に処理し、1位:2位≒1:1の混合物としてエチル 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレート、及び エチル 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.32 and 1.39 (3H, each t), 1.85~2.45 (6H, m), 3.70 (1H, m), 4.31 and 4.36 (3H, each s), 4.37 and 4.43 (2H, each q), 6.96 (1H, s), 7.46 (1H, t), 7.64 (1H, br d), 7.78 and 7.88 (1H, each br d), 7.97 and 8.07 (1H, each br s).

【0294】(工程2) 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボン酸の合成

上記、1-メチル体、及び2-メチル体の混合物を、実施例56と同様に処理し、クロロホルム-n-ヘキサン

から再結晶し、表題物を得た。

融点 142~145℃; IR_νmax cm⁻¹ 2216; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.82~2.35 (6H, m), 3.68 (1H, m), 4.18 (3H, s), 7.49 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.62 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.44 (1H, s); MS (EI) m/z 364 (M⁺).

【0295】[実施例81] 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボン酸: 4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-5-カルボキシレートを実施例56と同様に処理し、表題物を得た。

融点 142~145℃; IR_νmax cm⁻¹ 2216; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.82~2.35 (6H, m), 3.67 (1H, m), 4.10 (3H, s), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.57 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.37 (1H, s); MS (EI) m/z 364 (M⁺).

【0296】[実施例82] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-(2-メトキシエトキシ)メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボン酸:

(工程1) エチル 5-(3-イオドフェニル)-1-(2-メトキシエトキシ)メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレート、エチル 5-(3-イオドフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)メチル-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレート、及び エチル 5-(3-イオドフェニル)-3-(2-メトキシエトキシ)メチル-3H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレートの合成

エチル 5-(3-イオドフェニル)-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレートを実施例1の工程3の4-メトキシベンジル クロリドの替わりに、2-(2-メトキシエトキシ)メチル クロリドを用い、同様に処理し、1、2、及び3位の混合物のエチル 5-(3-イオドフェニル)-1-(2-メトキシエトキシ)メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレート、エチル 5-(3-イオドフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)メチル-2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレート、及び エチル 5-(3-イオドフェニル)-3-(2-メトキシエトキシ)メチル-3H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレートを油状

物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.25~1.42 (3H, m), 3.25~3.40 (3H, series of s), 3.36 (1H, s), 3.54 (2H, m), 3.49~3.85 (4H, m), 4.30~4.48 (2H, m), 5.80~6.12 (3H, series of s), 7.15~8.23 (4H, m).

【0297】(工程2) エチル 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-(2-メトキシエトキシ)メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレートの合成

上記工程1で得られた、イオド体と4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、生成物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン-酢酸エチル=4:1)で分離し、エチル 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-(2-メトキシエトキシ)メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレートを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31 (3H, t), 1.88~2.43 (6H, m), 3.36 (3H, s), 3.54 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.82 (2H, m), 4.35 (2H, q), 5.70 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.52 (1H, t), 7.57 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.76 (1H, m).

【0298】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-(2-メトキシエトキシ)メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボン酸の合成

エチル 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-(2-メトキシエトキシ)メチル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボキシレートを実施例56と同様に処理し、表題物を得た。

融点 143~146℃(再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.82~2.38 (6H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.64 (3H, m), 5.61 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.67 (1H, br d), 7.75 (1H, br d), 7.84 (1H, br s); MS (EI) m/z 439 (M^+ +1).

【0299】[実施例83] 5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェ

ニル)-4-チアゾリル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(2-(3-イオドフェニル)-4-チアゾリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(2-(3-イオドフェニル)-4-チアゾリル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(2-(3-イオドフェニル)-4-チアゾリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 173~176℃(再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.76 (3H, s), 6.13 (2H, s), 6.84~6.87 (2H, m), 7.25 (1H, t), 7.31~7.34 (2H, m), 7.84 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.35 (1H, s); MS (EI) m/z 475 (M^+ +1); 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{IN}_4\text{OS}$ の計算値(%) C, 45.49; H, 2.97; N, 14.73, 測定値(%) C, 45.46; H, 3.06; N, 14.74.

【0300】(工程2) 5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-チアゾリル)-1H-テトラゾールの合成

5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-チアゾリル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、引き続き、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 156~159℃(decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム); IR ν_{max} cm^{-1} 2216; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.88~2.33 (6H, m), 3.65~3.73 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.69 (1H, t), 7.84 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.66 (1H, s); MS (FAB) m/z 391 (M^+ +1); 元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}_2$ の計算値(%) C, 58.44; H, 3.61; N, 21.52, 測定値(%) C, 58.60; H, 3.34; N, 21.55.

【0301】[実施例84] 3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)安息香酸:

(工程1) 3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-1-プロモベンゼンの合成
4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールと1-プロモ-3-イオドベンゼンを実施例1の工程4と同様に処理し、3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チア

ゾリル)エチニル)-1-ブロモベンゼンを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85~2.45 (6H, m), 3.70 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.24 (1H, t), 7.52 (1H, m), 7.74 (1H, s).

【0302】(工程2) 3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)ベンズアルデヒドの合成

3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-1-ブロモベンゼン600mg、3-ホルミルフェニルボロニックアシド232mg、及びテトラキス(トリフェニルフォスフィン)[0]パラジウム109mgに2Mcm-1炭酸ナトリウム水溶液3.5ml及び1,2-ジメトキシエタン25mlを加え、2時間加熱還流した。冷却後、水100mlを加え、塩化メチレン抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣を、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で分離し3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)ベンズアルデヒド325mgを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85~2.45 (6H, m), 3.71 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.58~7.67 (3H, m), 7.84~7.92 (3H, m), 8.12 (1H, t), 10.11 (1H, s).

【0303】(工程3) 3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)ベンズニトリルの合成

3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)ベンズアルデヒド300mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩65mg、及びギ酸ナトリウム119mgにギ酸5mlを加え、2時間加熱還流した。冷却後、反応液に水50mlを加え、塩化メチレンで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン-酢酸エチル=9:1)で分離し3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)ベンズニトリル280mgを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.87~2.45 (6H, m), 3.71 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.54~7.94 (7H, m).

【0304】(工程4) 3-(3-(2-(4-シク

ロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)安息香酸の合成

3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)ベンズニトリル250mgに4N水酸化ナトリウム水溶液5ml及びエタノール10mlを加え、5時間加熱還流した。冷却後反応液を1N塩酸50mlに注ぎ、析出した結晶をろ取、水洗後、乾燥した。粗結晶をクロロホルム-エタノールから再結晶し、表題物を微細プリズム晶として得た。

融点 119~120°C; IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1694; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85~2.45 (6H, m), 3.71 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.45~8.14 (7H, m), 8.35 (1H, br s); MS (EI) m/z 359 (M⁺); 元素分析値C₂₂H₁₇N₂Sの計算値(%) C, 73.51; H, 4.77; N, 3.90, 測定値(%)

C, 73.80; H, 5.00; N, 3.52.

【0305】[実施例85] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボン酸:

(工程1) 5-(3-イオドフェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボキシレートの合成

エチル 3-イオドプロピオン酸750mg、4-クロロフェニルイソシアン酸1.19g、1-ニトロプロパン334mg、及びトリエチルアミン0.087mlにベンゼン30mlを加え、2日間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液を留去した。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン-酢酸エチル=10:1)で分離し5-(3-イオドフェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボキシレート856mgを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33 (3H, t), 1.34 (3H, t), 2.97 (2H, q), 4.31 (2H, q), 7.22 (1H, m), 7.83 (2H, m), 8.22 (1H, d).

【0306】(工程2) エチル 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボキシレートの合成

5-(3-イオドフェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボキシレートと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、エチル 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボキシレートを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.

85~2.45 (6H, m), 2.98 (2H, q), 3.70 (1H, m), 4.33 (2H, q), 6.97 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.72 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.10 (1H, s).

【0307】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボン酸の合成
エチル 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボキシレートを実施例56と同様に処理し、表題物を得た。

融点 149~150℃(再結晶溶媒:エーテル); IR_{max} cm⁻¹ 2224, 1710; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (3H, t), 1.85~2.43 (6H, m), 3.01 (2H, q), 3.71 (1H, m), 5.70 (1H, br), 6.98 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.08 (1H, s); MS(EI) m/z 378 (M⁺); 元素分析値 C₂₁H₁₈N₂O₃ S · 1/2 H₂O の計算値(%) C, 65.10; H, 4.94; N, 7.23, 測定値(%) C, 65.16; H, 4.78; N, 7.08.

【0308】[実施例86] N-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド: 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-エチルイソオキサゾール-4-カルボン酸300mg、5-アミノ-1H-テトラゾール85mg、及び1,1'-カルボニルジイミダゾール174mgにDMF5mlを加え80~85℃で5時間攪拌した。冷却後、反応液を水100mlに注ぎ、析出した結晶をろ取した。粗結晶をクロロホルム-エタノールから再結晶し、表題物を得た。

融点 265~268℃; IR_{max} cm⁻¹ 2220, 1682; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (3H, t), 1.85~2.35 (6H, m), 2.85 (2H, q), 3.67 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.64 (1H, t), 7.86 (2H, d), 8.04 (1H, s), 12.61 (1H, br); MS(EI) m/z 445 (M⁺);

元素分析値 C₂₂H₁₉N₇O₂ S の計算値(%) C, 59.31; H, 4.30; N, 22.01, 測定値(%) C, 59.16; H, 4.30; N, 21.83.

【0309】[実施例87] 1-(3-(2-(4-

シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン: 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メチル-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 256~259℃(再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 1722, 1658; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.02 (2H, m), 2.20~2.31 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.63~3.71 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.62~7.69 (2H, m), 7.77 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.64 (1H, s); MS(EI) m/z 431 (M⁺); 元素分析値 C₂₁H₁₇N₇O₂ S の計算値(%) C, 58.45; H, 3.97; N, 22.73, 測定値(%) C, 58.19; H, 4.03; N, 22.62.

【0310】[実施例88] エチル 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセート:

(工程1) エチル 1-(3-イオドフェニル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセートの合成

エチル 1-(3-イオドフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセートを実施例1の工程3と同様に処理し、エチル 1-(3-イオドフェニル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセートをアモルファスとして得た。
NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (3H, t), 3.78 (3H, s), 4.23 (2H, q), 4.81 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.87~6.89 (2H, m), 7.24 (1H, t), 7.36~7.38 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, d), 8.30 (1H, s).

【0311】(工程2) エチル 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセートの合成

エチル 1-(3-イオドフェニル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセートと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、エチル 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセートをアモルファスとして得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34(3H, t), 1.91~2.08(2H, m), 2.28~2.39(4H, m), 3.65~3.74(1H, m), 3.78(3H, s), 4.30(2H, q), 4.81(2H, s), 5.70(2H, s), 6.86~6.88(2H, m), 6.99(1H, s), 7.16~7.18(2H, m), 7.29(1H, d), 7.45(1H, s), 7.49(1H, t), 7.64~7.67(1H, m), 7.67(1H, s).

【0312】(工程3) エチル 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセートの合成

エチル 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセートを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 247~249°C (decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_νmax cm⁻¹ 2216, 1752, 1720, 1656, 1602; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22(3H, t), 2.18~2.32(4H, m), 3.63~3.71(1H, m), 4.18(2H, q), 4.74(2H, d), 7.55(1H, s), 7.65(1H, t), 7.71(1H, d), 7.79(1H, d), 7.92(1H, d), 8.75(1H, s); MS(EI) m/z 503 (M⁺); 元素分析値C₂₄H₂₁N₇O₄S·1/4H₂Oの計算値(%) C, 56.74; H, 4.27; N, 19.30, 測定値(%) C, 56.54; H, 4.28; N, 19.12.

【0313】[実施例89] 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-

-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジン酢酸:エチル 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-(1H,3H)-ピリミジンアセートを実施例56と同様に処理し、表題物を得た。

融点 219~222°C (decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール); IR_νmax cm⁻¹ 2220, 1726, 1666, 1658, 1604; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.95~2.02(2H, m), 2.20~2.30(4H, m), 3.62~3.71(1H, m), 4.65(2H, s), 7.54(1H, s), 7.65(1H, t), 7.71(1H, d), 7.79(1H, d), 7.92(1H, s), 8.74(1H, s); MS(EI) m/z 475 (M⁺); 元素分析値C₂₂H₁₇N₇O₄S·3/4H₂Oの計算値(%) C, 54.04; H, 3.81; N, 20.05, 測定値(%) C, 53.91; H, 3.93; N, 19.94.

【0314】[実施例90] 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン:

(工程1) 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンの合成

1-(3-イオドフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンをアモルファスとして得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.08(2H, m), 2.28~2.41(4H, m), 3.65~3.74(1H, m), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 5.19(2H, s), 5.76(2H, s), 6.82~6.88(4H, m), 6.97(1H, s), 7.35~7.37(2H, m), 7.41(1H, d), 7.50(1H, t), 7.55~7.57(2H, m), 7.6

0 (1H, s), 7.65 (1H, d), 8.26 (1H, s).

【0315】(工程2) 1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンの合成

1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンを実施例1の工程5と同様に処理し、3位に4-メトキシベンジル基を有する表題物を得た。

融点 205~207℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹

2216, 1718, 1666, 1604; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88~2.02 (2H, m), 2.20~2.30 (4H, m), 3.65~3.69 (1H, m), 3.72 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.82~6.91 (2H, m), 7.36~7.38 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.64 (1H, t), 7.71 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.67 (1H, s); MS(EI) m/z 537 (M⁺).

【0316】[実施例91] N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸と5-アミノ-1H-テトラゾールを実施例88と同様に処理し、表題物を得た。

融点 244~246℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2220, 1674, 1590; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.10 (2H, m), 2.19~2.35 (4H, m), 3.68 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, t), 7.95 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.41 (1H, s), 12.57 (1H, s); MS(FA B) m/z 351 (M⁺+1); 元素分析値C₁₇H₁₄N₆O₅の計算値(%) C, 58.27; H, 4.03; N, 23.98, 測定値(%) C, 58.10; H, 4.00; N, 23.82.

【0317】[実施例92] N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシベンズアミド: (工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシ安息香酸の合成

参考例18と同様にして得られたエチル 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニルカルボキシレートを参考例19と同様に処理し、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシ安息香酸を得た。

融点 141~144℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1700, 1678; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.41 (6H, m), 3.65~3.74 (1H, m), 4.12 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 8.41 (1H, d); MS(EI) m/z 313 (M⁺); 元素分析値C₁₇H₁₅N₃O₅・1/4H₂Oの計算値(%) C, 64.23; H, 4.91; N, 4.41, 測定値(%) C, 64.38; H, 4.89; N, 4.16.

【0318】(工程2) N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシベンズアミドの合成 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシ安息香酸と5-アミノ-1H-テトラゾールを実施例88と同様に処理し、表題物を得た。

融点 233~235℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1680, 1614, 1564, 1528, 1502; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88~2.28 (6H, m), 3.63~3.68 (1H, m), 3.94 (3H, s), 7.30 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.84~7.88 (2H, m), 12.01 (1H, s); MS(EI) m/z 380 (M⁺); 元素分析値C₁₈H₁₆N₆O₅の計算値(%) C, 56.83; H, 4.24; N, 22.09, 測定値(%) C, 56.74; H, 4.15; N, 22.35.

【0319】[実施例93] N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-イソプロポキシベンズアミド:

(工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-イソプロポキシ安息香酸の合成

参考例18と同様にして得られたイソプロピル 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-イソプロポキシフェニルカルボキシレートを、参考例19と同様に処理し、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-イソプロポキシ安息香酸を得た。

融点 168~170℃(再結晶溶媒:クロロホルム-*n*-ヘキサン); IR ν_{\max} cm $^{-1}$ 2216, 1738, 1692, 1602, 1500; NMR(400MHz, CDCl $_3$) δ ppm 1.52(6H, d), 1.89~2.41(6H, m), 3.65~3.72(1H, m), 4.86~4.96(1H, m), 6.96(1H, s), 7.06(1H, d), 7.74(1H, dd), 8.43(1H, d), 10.98(1H, s); MS(EI) m/z 341(M $^+$); 元素分析値C $_{19}$ H $_{19}$ N $_3$ OS \cdot 1/4H $_2$ Oの計算値(%) C, 65.97; H, 5.68; N, 4.05, 測定値(%) C, 66.09; H, 5.59; N, 3.83.

【0320】(工程2) N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-イソプロポキシベンズアミドの合成
3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-イソプロポキシ安息香酸と5-アミノ-1H-テトラゾールを実施例88と同様に処理し、表題物を得た。

融点 211~214℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-*n*-ヘキサン); IR ν_{\max} cm $^{-1}$ 2216, 1664, 1592; NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34(6H, d), 1.88~2.30(6H, m), 3.61~3.68(1H, m), 4.83~4.86(1H, m), 7.32(1H, d), 7.50(1H, s), 7.80(1H, d), 7.91(1H, s), 11.88(1H, br s); MS(EI) m/z 408(M $^+$); 元素分析値C $_{20}$ H $_{20}$ N $_6$ O $_2$ Sの計算値(%) C, 58.81; H, 4.93; N, 20.57, 測定値(%) C, 58.61; H, 5.05; N, 20.58.

【0321】[実施例94] N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルベンズアミド:
(工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチル安息香酸の合成
参考例18と同様にして得られたエチル 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニルカルボキシレートと、参考例19と同様に処理し、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチル安息香酸を得た。

融点 115℃(再結晶溶媒:クロロホルム-*n*-ヘキサン); NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.85~2.40(6H, m), 2.55(3H, s), 3.69(1H, m), 7.4

4(1H, t), 7.48(1H, s), 7.72(1H, d), 7.80(1H, d), 13.40(1H, br).

【0322】(工程2) N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルベンズアミドの合成
3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチル安息香酸と5-アミノ-1H-テトラゾールを実施例88と同様に処理し、表題物を得た。
融点 289℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール); IR ν_{\max} cm $^{-1}$ 1646; NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.85~2.35(6H, m), 2.57(3H, s), 3.66(1H, m), 7.44(1H, t), 7.56(1H, s), 7.69(1H, d), 7.80(1H, d), 12.52(1H, br s); MS(FAB) m/z 365(M $^+$ +1); 元素分析値C $_{18}$ H $_{16}$ N $_6$ OSの計算値(%) C, 59.32; H, 4.43; N, 23.06, 測定値(%) C, 59.13; H, 4.48; N, 23.34.

【0323】[実施例95] N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-フルオロベンズアミド:
(工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-フルオロ安息香酸の合成
参考例18と同様にして得られたエチル 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-フルオロフェニルカルボキシレートと、参考例19と同様に処理し、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-フルオロ安息香酸を得た。
融点 156℃(再結晶溶媒:クロロホルム-*n*-ヘキサン); NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.82~2.35(6H, m), 3.68(1H, m), 7.53(1H, t), 7.60(1H, s), 8.09(1H, m), 8.21(1H, m), 13.39(1H, br).

【0324】(工程2) N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-フルオロベンズアミドの合成
3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-フルオロ安息香酸と5-アミノ-1H-テトラゾールを実施例88と同様に処理し、表題物を得た。

融点 247~259℃(再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール); IR ν_{\max} cm $^{-1}$ 1668; NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.85~2.40(6H, m), 3.69(1H, m), 7.63(2H, m), 8.24(1H, m), 8.50(1H, m), 12.50(1

H, br); MS (FAB) m/z 369 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{17}H_{13}FN_6$ OS の計算値 (%) C, 55.42; H, 3.56; N, 22.81. 測定値 (%) C, 55.47; H, 3.76; N, 23.17.

【0325】[実施例96] N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルベンズアミド:

(工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチル安息香酸の合成

参考例18と同様にして得られたエチル 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニルカルボキシレート、を、参考例19と同様に処理し、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチル安息香酸を得た。

融点 163~165°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.90~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.70~3.80 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.31 (1H, s).

【0326】(工程2) N-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルベンズアミドの合成
3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチル安息香酸と5-アミノ-1H-テトラゾールを実施例88と同様に処理し、表題物を得た。

融点 250~253°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.80~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 2.55 (3H, s), 3.60~3.80 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.02 (1H, br), 12.52 (1H, s); MS (FAB) m/z 365 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{18}H_{16}N_6$ OS $\cdot 3/4 H_2O$ の計算値 (%) C, 58.52; H, 4.52; N, 21.55. 測定値 (%) C, 58.75; H, 4.59; N, 21.35.

【0327】[実施例97] N-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド:

(工程1) 2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸の合成

参考例18と同様にして得られたエチル 2-(2-

(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニルカルボキシレート、を、参考例19と同様に処理し、2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸を得た。

融点 142~145°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.80~1.90 (1H, m), 1.90~2.00 (1H, m), 2.20~2.50 (4H, m), 3.70~3.80 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.50~7.70 (4H, m), 12.50~12.70 (1H, br).

【0328】(工程2) N-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドの合成

2-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸と5-アミノ-1H-テトラゾールを実施例88と同様に処理し、表題物を得た。

融点 168~170°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.80~1.90 (1H, m), 1.90~2.00 (1H, m), 2.10~2.40 (4H, m), 3.60~3.80 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.50~7.70 (4H, m), 12.20 (1H, br); MS (FAB) m/z 351 ($M^+ + 1$).

【0329】[実施例98] (E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エテニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) (E)-5-(2-(3-イオドフェニル)エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(3-イオドフェニル)エテニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、(E)-5-(2-(3-イオドフェニル)エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 115~116°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.88~6.92 (2H, m), 7.10 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.34~7.37 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.88 (1H, s); MS (EI) m/z 418 (M^+); 元素分析値 $C_{17}H_{15}N_4O$ の計算値 (%) C, 48.82; H, 3.62; N, 13.40. 測定値 (%) C, 48.99; H, 3.72; N, 13.24.

【0330】(工程2) (E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(3-イオドフェニル)エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、(E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを淡油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.08(2H, m), 2.30~2.30(4H, m), 3.66~3.74(1H, m), 3.80(3H, s), 5.70(2H, s), 6.89~6.92(2H, m), 6.96(1H, s), 7.14(1H, d), 7.35~7.41(3H, m), 7.53~7.56(2H, m), 7.68(1H, d), 7.75(1H, s).

【0331】(工程3) (E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エテニル)-1H-テトラゾールの合成
(E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 158~168°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1650, 1598, 1574, 1554, 1504; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.03(2H, m), 2.18~2.33(4H, m), 3.63~3.71(1H, m), 7.47(1H, d), 7.53(1H, s), 7.54(1H, t), 7.63~7.67(1H, m), 7.65(1H, d), 7.83(1H, d), 8.04(1H, s); MS(EI) m/z 333 (M⁺); 元素分析値C₁₈H₁₅N₅Sの計算値(%) C, 64.84; H, 4.53; N, 21.01, 測定値(%) C, 65.05; H, 4.60; N, 20.70.

【0332】[実施例99] (E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-プロペン-1-イル)-1H-テトラゾール:

(工程1) (E)-5-(2-(3-イオドフェニル)-1-プロペン-1-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(3-イオドフェニル)-1-プロ

ペン-1-イル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、(E)-5-(2-(3-イオドフェニル)-1-プロペン-1-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールをアモルファスとして得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.66(3H, d), 3.79(3H, s), 5.72(2H, s), 6.75~7.45(8H, m), 7.88(1H, s).

【0333】(工程2) (E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-プロペン-1-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(3-イオドフェニル)-1-プロペン-1-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、(E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-プロペン-1-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85~2.44(6H, m), 2.62(3H, d), 3.70(3H, s), 3.80(3H, s), 5.72(2H, s), 6.86~7.80(10H, m).

【0334】(工程3) (E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-プロペン-1-イル)-1H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-プロペン-1-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 134~135°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216; NMR(400MHz, DMSO-d₆-CDCl₃) δ ppm 1.85~2.42(6H, m), 2.68(3H, d), 3.69(1H, m), 6.80(1H, s), 7.15(1H, s), 7.48(1H, t), 7.58(1H, d), 7.63(1H, d), 7.78(1H, m); MS(FAB) m/z 348 (M⁺ + 1); 元素分析値C₁₉H₁₇N₅S \cdot 1/4H₂Oの計算値(%) C, 64.84; H, 5.01; N, 19.90, 測定値(%) C, 65.01; H, 5.06; N, 19.89.

【0335】[実施例100] (E)-5-(1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エ

チニル)フェニル)-1-プロペン-2-イル)-1H-テトラゾール:

(工程1) (E)-5-(1-(3-イオドフェニル)-1-プロペン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(21(3-イオドフェニル)-1-プロペン-2-イル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、(E)-5-(1-(3-イオドフェニル)-1-プロペン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールをアモルファスとして得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.34(3H, d), 3.80(3H, s), 5.69(2H, s), 6.90(2H, d), 7.13(1H, t), 7.47(3H, m), 7.63(2H, m), 7.76(1H, s).

【0336】(工程2) (E)-5-(1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-プロペン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(1-(3-イオドフェニル)-1-プロペン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、(E)-5-(1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-プロペン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを褐色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85~2.40(6H, m), 2.38(3H, d), 3.70(1H, s), 3.77(3H, s), 5.70(2H, s), 6.90(2H, d), 6.95(1H, s), 7.38(2H, d), 7.43(1H, m), 7.51(1H, m), 7.64(1H, br s), 7.71(1H, br s).

【0337】(工程3) (E)-5-(1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-プロペン-2-イル)-1H-テトラゾールの合成

(E)-5-(1-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-プロペン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 134~136℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_νmax cm⁻¹ 2216; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85~2.40(6H, m), 2.42(3H, d), 3.78(1H, m), 7.04(1H,

s), 7.35~7.45(4H, m), 7.61(1H, s); MS(EI) m/z 347(M⁺); 元素分析値C₁₉H₁₇N₅Sの計算値(%) C, 65.68; H, 4.93; N, 20.16, 測定値(%) C, 65.40; H, 5.05; N, 19.89.

【0338】[実施例101] (E)-5-(2-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-2-エテニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) (E)-5-(2-(4-ブromo-2-チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(4-ブromo-2-チエニル)-2-エテニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、(E)-5-(2-(4-ブromo-2-チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 83~84℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.79(3H, s), 5.67(2H, s), 6.88~6.95(2H, m), 7.07(1H, s), 7.17(1H, s), 7.34~7.36(2H, m), 7.85(1H, d).

【0339】(工程2) (E)-5-(2-(4-イオド-2-チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(4-ブromo-2-チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例16の工程2と同様に処理し、(E)-5-(2-(4-イオド-2-チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 103~104℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80(3H, s), 5.68(2H, s), 6.89~6.94(2H, m), 7.13(1H, s), 7.34~7.37(3H, m), 7.73(1H, d).

【0340】(工程3) (E)-5-(2-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(4-イオド-2-チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、(E)-5-(2-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-2-エテニル)-2

-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 133~135℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.10(2H, m), 2.28~2.38(4H, m), 3.64~3.73(1H, m), 3.80(3H, s), 5.68(2H, s), 6.89~6.92(2H, m), 6.94(1H, s), 6.95(1H, d), 7.34~7.37(2H, m), 7.56(1H, s), 7.74(1H, d)。

【0341】(工程4) (E)-5-(2-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-2-エテニル)-1H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(4-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 156~163℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2216; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83~2.05(2H, m), 2.18~2.32(4H, m), 3.62~3.70(1H, m), 7.12(1H, d), 7.52(1H, s), 7.74(1H, s), 7.80(1H, d), 8.21(1H, s);

MS(EI) m/z 339(M⁺); 元素分析値 C₁₆H₁₃N₅S₂ · 1/4H₂Oの計算値(%) C, 55.87; H, 3.96; N, 20.36, 測定値(%) C, 56.11; H, 3.92; N, 20.32。

【0342】[実施例102] (E)-5-(2-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-エテニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) (E)-5-(2-(5-イオド-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(5-イオド-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-エテニル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、(E)-5-(2-(5-イオド-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 144~146℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80(3H, s), 5.69

(2H, s), 6.90(2H, d), 7.00(1H, d), 7.26(1H, s), 7.36(2H, d), 7.52(1H, d), 7.59(1H, d), 7.87(1H, d), 8.08(1H, s)。

【0343】(工程2) (E)-5-(2-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(5-イオド-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、(E)-5-(2-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 145~148℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.11(2H, m), 2.30~2.41(4H, m), 3.68~3.76(1H, m), 3.80(3H, s), 5.70(2H, s), 6.89~6.92(2H, m), 6.95(1H, s), 7.02(1H, d), 7.38~7.35(3H, m), 7.52(1H, d), 7.77(1H, d), 7.89(1H, d), 7.96(1H, s)。

【0344】(工程3) (E)-5-(2-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-エテニル)-1H-テトラゾールの合成

(E)-5-(2-(5-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-ベンゾ[b]チエニル)-2-エテニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 222~224℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2216, 1638; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.03(2H, m), 2.21~2.31(4H, m), 3.63~3.72(1H, m), 7.11(1H, d), 7.53(1H, s), 7.64(1H, d), 7.82(1H, s), 7.98(1H, d), 8.12(1H, d), 8.20(1H, s); MS(FAB) m/z 390(M⁺+1); 元素分析値 C₂₀H₁₅N₅S₂の計算値(%) C, 61.67; H, 3.88; N, 1

7.98, 測定値(%) C, 61.97; H, 3.99; N, 17.61.

【0345】[実施例103] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリン509mg、参考例19のカルボン酸1.14g、1-エチル-1'-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩1.04g及び4-ジメチルアミノピリジン598mgに塩化メチレン10mlを加え、室温で15時間攪拌した。反応液をクロロホルム100mlで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、得られた粗結晶をクロロホルム-エーテルから再結晶し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド1gを淡黄色針状晶として得た。

融点114~115°C; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88~2.11(2H, m), 2.27~2.41(4H, m), 3.72(1H, m), 3.80(3H, s), 5.79(2H, s), 6.90(2H, d), 6.96(1H, s), 7.37~7.42(4H, m), 7.77(1H, ddd), 7.78(1H, s), 8.06(1H, s); 元素分析値C₂₅H₂₂N₆O₂Sの計算値(%) C, 63.81; H, 4.71; N, 17.86, 測定値(%) C, 63.73; H, 4.84; N, 17.78.

【0346】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを実施例1の工程3と同様に処理し、表題物を得た。

融点 214~215°C(decomp.)(再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2216, 1660; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85~2.06(2H, m), 2.20~2.51(4H, m), 3.68(1H, m), 7.44~7.52(3H, m), 7.95(1H, d), 8.16(1H, s); 元素分析値C₁₇H₁₄N₆O₂Sの

計算値(%) C, 58.27; H, 4.03; N, 23.98, 測定値(%) C, 58.15; H, 4.25; N, 23.55.

【0347】[実施例104] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミド:(工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルアニリンの合成 3-イオド-2-メチルニトロベンゼンと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを参考例16同様に処理し、引き続き参考例17と同様に処理して、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルアニリンを淡褐色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.40(9H, m), 3.70(1H, m), 6.71(1H, dd), 6.94(1H, s), 6.99~7.05(2H, m).

【0348】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

参考例19のカルボン酸1.26g、及び塩化チオニル0.5mlにトルエン5ml及び触媒量のDMFを加え、3時間加熱還流した。冷却後、反応液を留去した。残渣を塩化メチレン20mlに溶解し、これを3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルアニリン966mg及びトリエチルアミン0.8mlの塩化メチレン20ml溶液に、0°Cで攪拌下に加えた。滴下終了後、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を1N塩酸50mlに注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド1.95gを褐色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92~2.08(2H, m), 2.28~2.40(4H, m), 2.56(3H, s), 3.66~3.72(1H, m), 3.80(3H, s), 5.80(2H, s), 6.90(2H, d), 6.97(1H, s), 7.27(1H, t), 7.42(2H, d), 7.46(1H, d), 8.11(1H, d), 8.82(1H, s).

【0349】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミドの

合成N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 190~191°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm $^{-1}$ 2208, 1700, 1672, 1600, 1542, 1504; NMR (400MHz, DMSO-d $_6$) δ ppm 1.88~2.03 (2H, m), 2.19~2.31 (4H, m), 2.42 (3H, s), 3.63~3.72 (1H, m), 7.36 (1H, t), 7.51~7.54 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d), 10.96 (1H, s); MS (FAB) m/z 365 (M $^+$ + 1); 元素分析値C $_{18}$ H $_{16}$ N $_6$ O $_2$ Sの計算値(%) C, 59.32; H, 4.43; N, 23.07, 測定値(%) C, 59.28; H, 4.34; N, 23.26.

【0350】[実施例105] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミド: (工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルアニリンの合成 3-イオド-6-メチルニトロベンゼンと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを参考例16同様に処理し、引き続き参考例17と同様に処理して、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルアニリンを得た。

融点 125~126°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm $^{-1}$ 3460, 3348, 2980, 2940, 2200, 1624, 1566; NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ ppm 1.90~2.07 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.28~2.38 (4H, m), 3.63~3.70 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.91 (1H, s), 6.94 (1H, dd), 7.03 (1H, d); MS (FAB) m/z 269 (M $^+$ + 1); 元素分析値C $_{16}$ H $_{16}$ N $_2$ Sの計算値(%) C, 71.60; H, 6.01; N, 10.44, 測定値(%) C, 71.32; H, 5.85; N, 10.37.

【0351】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

参考例19のカルボン酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルアニリンを実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-

(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを得た。

融点 138~140°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm $^{-1}$ 3408, 2212, 1704, 1614; NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ ppm 1.93~2.07 (2H, m), 2.29~2.36 (4H, m), 2.39 (3H, s), 3.66~3.71 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.89~6.91 (2H, m), 6.94 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.40~7.42 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.78 (1H, s); MS (FAB) m/z 485 (M $^+$ + 1); 元素分析値C $_{26}$ H $_{24}$ N $_6$ O $_2$ Sの計算値(%) C, 64.44; H, 4.99; N, 17.35, 測定値(%) C, 64.22; H, 5.14; N, 17.64.

【0352】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 214~215°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm $^{-1}$ 3412, 3092, 2204, 1710, 1570; NMR (400MHz, DMSO-d $_6$) δ ppm 1.85~2.02 (2H, m), 2.20~2.31 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.64~3.70 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.50~7.51 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.68 (1H, s), 10.84 (1H, s); MS (FAB) m/z 365 (M $^+$ + 1); 元素分析値C $_{18}$ H $_{16}$ N $_6$ O $_2$ S \cdot 1/4H $_2$ Oの計算値(%) C, 58.60; H, 4.51; N, 22.78, 測定値(%) C, 58.76; H, 4.53; N, 23.16.

【0353】[実施例106] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミド:

(工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシアニリンの合成

3-イオド-2-メトキシニトロベンゼンと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを参考例16同様に処理し、引き続き参考例17と同様に処理して、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシアニリンを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.90~2.07 (2H, m), 2.28~2.39 (4H, m), 3.65~3.74 (1H, m), 4.00 (3H, s), 6.77 (1H, d), 6.88 (1H, t), 6.92~6.94 (2H, m).

【0354】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

参考例19のカルボン酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシアニリンを実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを得た。

融点 137~138°C; IR ν_{max} cm^{-1} 3384, 3100, 2212, 1704, 1606; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.91~2.09 (2H, m), 2.29~2.40 (4H, m), 3.68~3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.17 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.90 (2H, d), 6.99 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.42 (2H, d), 8.58 (1H, d), 9.56 (1H, s); MS (FAB) m/z 501 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{S} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ の計算値 (%) C, 61.83; H, 4.89; N, 16.64, 測定値 (%) C, 61.96; H, 4.87; N, 16.19.

【0355】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシメチルフェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 220~221°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 3384, 3090, 2212, 1606; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ p

pm 1.86~2.03 (2H, m), 2.21~2.33 (4H, m), 3.64~3.72 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.27 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.02 (1H, d), 10.32 (1H, s); MS (EI) m/z 380 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{S}$ の計算値 (%) C, 56.82; H, 4.24; N, 22.10, 測定値 (%) C, 56.63; H, 4.38; N, 21.73.

【0356】[実施例107] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミド:

(工程1) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシアニリンの合成

3-イオド-6-メトキシニトロベンゼンと4-シクロブチル-2-エチルチアゾールを参考例16同様に処理し、引き続き参考例17と同様に処理して、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシアニリンを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.89~2.07 (2H, m), 2.28~2.38 (4H, m), 3.63~3.72 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.75 (1H, d), 6.89 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.01 (1H, dd).

【0357】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

参考例19のカルボン酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシアニリンを実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを得た。

融点 158~160°C; IR ν_{max} cm^{-1} 3384, 2212, 1698, 1612, 1550, 1510; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.91~2.07 (2H, m), 2.29~2.38 (4H, m), 3.64~3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.89~6.92 (4H, m), 7.38 (1H, dd), 7.41 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.46 (1H, s); MS (EI) m/z 500 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{S}$ の計算値 (%) C, 62.38; H, 4.83; N, 1

6.79, 測定値(%) C, 62.15; H, 4.93; N, 16.75.

【0358】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシメチルフェニル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 >300°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89~2.02 (2H, m), 2.22~2.29 (4H, m), 3.64~3.68 (1H, m), 4.00 (3H, s), 7.20 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.63 (1H, s), 9.63 (1H, s); 元素分析値 C₁₈H₁₆N₆O₂S の計算値(%) C, 56.82; H, 4.24; N, 22.10, 測定値(%) C, 56.63; H, 4.38; N, 21.73.

【0359】[実施例108] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(エトキシカルボニルメチル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)グリシン エチル エステルの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリン301mg、炭酸カリウム204mg、及びブロム酢酸エチル エステル0.145mlにDMF 5mlを加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチル300mlで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)グリシン エチル エステル214mgを得た。

融点 110~112°C; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (3H, t), 1.88~2.10 (2H, m), 2.27~2.42 (4H, m), 3.69 (1H, m), 3.90 (2H, d), 4.26 (2H, q), 4.37 (1H, t), 6.64~6.67 (1H, m), 6.80 (1H, t), 6.93 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.17 (1H, t).

【0360】(工程2) N-(3-(2-(4-シク

ロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)グリシン エチル エステルと参考例19のカルボン酸を実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (3H, t), 1.91~2.08 (2H, m), 2.28~2.39 (4H, m), 3.65~3.73 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.24 (2H, q), 4.58 (2H, s), 5.54 (2H, s), 6.82 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.19~7.23 (2H, m), 7.43~7.45 (1H, m), 7.48 (1H, s).

【0361】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(エトキシカルボニルメチル)-1H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 184~186°C (decomp.); IR ν_{max} cm⁻¹ 3408, 2216, 1744, 1624; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (3H, t), 1.85~2.04 (2H, m), 2.18~2.30 (4H, m), 3.62~3.70 (1H, m), 4.13 (2H, q), 4.71 (2H, br s), 7.27~7.45 (4H, m), 7.51 (1H, s); MS (FAB) m/z 437 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₁H₂₀N₆O₃S の計算値(%) C, 57.78; H, 4.62; N, 19.26, 測定値(%) C, 57.46; H, 4.62; N, 19.74.

【0362】[実施例109] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-1H-テトラゾール-5-カルボキサミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)トリフルオロアセ

タミドの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリン209mg及びトリエチルアミン1mlに塩化メチレン10mlを加え、氷冷撹拌下にトリフルオロ酢酸無水物0.126mlを加えた。反応液を室温で15時間撹拌した後、1N塩酸100mlを加え、塩酸メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)トリフルオロアセタミド198mgを油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.99~2.09(2H, m), 2.27~2.42(4H, m), 3.70(1H, m), 6.98(1H, s), 7.41(1H, t), 7.47(1H, dt), 7.61(1H, d), 7.81(1H, t), 7.93(1H, br s).

【0363】(工程2) N-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-N-メチルアニリンの合成

(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)トリフルオロアセタミド198mg、炭酸カリウム117mg及びヨウ化メチル0.04mlにDMF5mlを加え、室温で8時間撹拌した。反応液に1N塩酸10ml及び水100mlを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣に炭酸ナトリウム120mg、水5ml及びメタノール15mlを加え、室温で8時間撹拌した。反応液を酢酸エチル100mlで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、N-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-N-メチルアニリン130mgを黄色針状晶として得た。融点73~75℃; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.87~2.10(2H, m), 2.26~2.40(4H, m), 2.83(3H, s), 3.69(1H, m), 6.63(1H, d), 6.80(1H, t), 6.92(1H, s), 6.93(1H, d), 7.16(1H, t).

【0364】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

N-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-N-メチルアニリンと参考例21のカルボン酸を実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-

-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを淡黄色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.09(2H, m), 2.28~2.39(4H, m), 3.50(3H, s), 3.65~3.73(1H, m), 3.75(3H, s), 5.54(2H, s), 6.82(2H, d), 6.97(1H, s), 7.08~7.10(3H, m), 7.20~7.21(1H, m), 7.34(1H, s), 7.42(1H, d).

【0365】(工程4) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-1H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 229~230℃(decomp.); IR_{max} cm⁻¹ 3404, 2216, 1618; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.01(2H, m), 2.17~2.30(4H, m), 3.42(3H, s), 3.61~3.70(1H, m), 7.23(1H, d), 7.34(1H, t), 7.43(1H, d), 7.46(1H, s), 7.51(1H, s); MS(FAB) m/z 365(M⁺ + 1); 元素分析値C₁₈H₁₆N₆ OSの計算値(%) C, 59.32; H, 4.43; N, 23.07, 測定値(%) C, 58.89; H, 4.27; N, 22.78.

【0366】[実施例110] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)プロピオールアミドの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンとプロピオール酸を実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)プロピオールアミドを得た。

融点 158~160℃(再結晶溶媒:クロロホルム-エーテル); NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88~2.10(2H, m), 2.27~2.42(4H, m), 2.99(1H,

s), 3.70 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.36 (1H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, br s).

【0367】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾールの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)プロピオールアミドを実施例77の工程1と同様に処理し、表題物を得た。

融点 259~262℃(再結晶溶媒:エタノール-エーテル); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.87~2.05 (2H, m), 2.19~2.31 (4H, m), 3.67 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.92 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.59 (1H, brs), 10.62 (1H, s); MS(EI) m/z 341 (M⁺); 元素分析値C₁₈H₁₅N₅OS·1/2H₂Oの計算値(%) C, 60.32; H, 4.50; N, 19.54, 測定値(%) C, 60.58; H, 4.31; N, 19.16.

【0368】[実施例111] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)マレインアミド酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリン274mg及び無水マレイン酸106mgにトルエン5ml及びTHF 2mlを加え、2時間加熱還流した。冷却して得られる結晶を集め、クロロホルム-エタノール-n-ヘキサンから再結晶し、表題物を黄色微細針状晶として得た。

融点 170~172℃(decomp.); IR_{max} cm⁻¹ 3412, 2216, 1708, 1628; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.84~2.09 (2H, m), 2.19~2.33 (4H, m), 3.67 (1H, m), 6.32 (1H, d), 6.50 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.98 (1H, s), 10.53 (1H, s), 12.96 (1H, s); MS(EI) m/z 353 (M⁺).

【0369】[実施例112] 2-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンと3,4,5,6-テトラヒドロ無水フタル酸を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 139~141℃(再結晶溶媒:クロロホルム-

n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 3300, 2944, 2216, 1718, 1662, 1640, 1606; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.63 (4H, s), 1.83~2.08 (2H, m), 2.20~2.33 (8H, m), 3.62~3.70 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.96 (1H, s), 10.17 (1H, s), 12.46 (1H, br s); MS(FAB) m/z 407 (M⁺+1); 元素分析値C₂₃H₂₂N₂O₃S·1/4H₂Oの計算値(%) C, 67.21; H, 5.52; N, 6.82, 測定値(%) C, 67.15; H, 5.40; N, 6.89.

【0370】[実施例113] 2-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル-1-シクロプロパンカルボン酸:

(工程1) メチル 2-(N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル)-1-シクロプロパンカルボキシレート

の合成
3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンと2-メトキシカルボニル-1-シクロプロパンカルボン酸を実施例103の工程1と同様に処理し、メチル 2-(N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル)-1-シクロプロパンカルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.42~1.45 (1H, m), 1.70~1.80 (1H, m), 1.91~2.09 (4H, m), 2.11~2.38 (4H, m), 3.69 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.95 (1H, s), 7.27~7.30 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.56 (1H, s).

【0371】(工程2) 2-(N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル)-1-シクロプロパンカルボン酸の合成

メチル 2-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル-1-シクロプロパンカルボキシレートを実施例56と同様に処理し、表題物を得た。

融点 177~178℃(再結晶溶媒:エタノール-エーテル); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.18~1.23 (1H, m), 1.58~1.62 (1H, m), 1.87~2.09

(3H, m), 2.19~2.38 (5H, m), 3.65 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.25 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.98 (1H, s), 10.20 (1H, s), 12.06 (1H, s); 元素分析値 $C_{20}H_{18}N_2O_3S \cdot 1/4H_2O$ の計算値 (%) C, 64.76; H, 5.03; N, 7.55, 測定値 (%) C, 64.92; H, 5.01; N, 7.53.

【0372】【実施例114】 2-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノ)カルボニル-1-シクロペンテン-1-カルボン酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンと1-シクロペンテン-1, 2-ジカルボン酸無水物を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 170~172°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR $\nu_{max} cm^{-1}$ 3320, 2948, 2216, 1698, 1590; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δppm 1.63 (4H, s), 1.85~2.02 (4H, m), 2.20~2.30 (4H, m), 2.63~2.65 (2H, m), 2.76~2.77 (2H, m), 3.62~3.70 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.97 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.69 (1H, brs); 元素分析値 $C_{22}H_{20}N_2O_3S \cdot 1/4H_2O$ の計算値 (%) C, 66.56; H, 5.20; N, 7.06, 測定値 (%) C, 66.47; H, 4.98; N, 7.41.

【0373】【実施例115】 (cis)-2-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル-4-シクロヘキセン-1-カルボン酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンと (cis)-4-シクロヘキセン-1, 2-ジカルボン酸無水物を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 176~179°C (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR $\nu_{max} cm^{-1}$ 3320, 2940, 2216, 1710, 1688; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δppm 1.86~2.02 (2H, m), 2.18~2.23 (4H, m), 2.25~2.62 (6H, m), 2.90~2.91 (1H, m), 3.04~3.05 (1H, m), 3.61~3.70 (1H, m), 7.29 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.95 (1H, s), 9.

92 (1H, s), 12.13 (1H, s); MS (FAB) m/z 407 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{23}H_{22}N_2O_3S \cdot 1/4H_2O$ の計算値 (%) C, 67.21; H, 5.52; N, 6.82, 測定値 (%) C, 67.26; H, 5.41; N, 6.81.

【0374】【実施例116】 N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチルマレインアミド酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンとメチルマレイン酸無水物を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 132~136°C (decomp.); IR $\nu_{max} cm^{-1}$ 2216, 1706, 1632; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δppm 1.83~2.09 (2H, m), 2.00 (3H, d), 2.16~2.34 (4H, m), 3.67 (1H, m), 6.11 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.97 (1H, s), 10.33 (1H, s), 12.85 (1H, s); MS (FAB) m/z 367 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{20}H_{18}N_2O_3S \cdot H_2O$ の計算値 (%) C, 62.48; H, 5.24; N, 7.29, 測定値 (%) C, 62.77; H, 4.88; N, 7.28.

【0375】【実施例117】 N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フェニルマレインアミド酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンとフェニルマレイン酸無水物を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 172~175°C (decomp.); IR $\nu_{max} cm^{-1}$ 2212, 1712, 1686; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δppm 1.84~2.05 (2H, m), 2.19~2.33 (4H, m), 3.67 (1H, m), 6.61 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.44~7.55 (7H, m), 7.65 (1H, s), 8.04 (1H, s), 10.54 (1H, s), 13.20~13.23 (1H, br); MS (FAB) m/z 429 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{25}H_{20}N_2O_3S$ の計算値 (%) C, 70.07; H, 4.70; N, 6.54, 測定値 (%) C, 69.70; H, 4.86; N, 6.43.

【0376】【実施例118】 N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2, 3-ジクロロマレインアミド酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニ

リンと2, 3-ジクロロマレイン酸無水物を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 153~156°C (decomp.); IR ν _{max} cm⁻¹ 2212, 1724, 1678, 1608, 1586; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.05 (2H, m), 2.18~2.33 (4H, m), 3.67 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.47 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.90 (1H, s), 10.96 (1H, s); MS (FAB) m/z 421 (M⁺); 元素分析値C₁₉H₁₄Cl₂N₂O₃Sの計算値(%) C, 54.17; H, 3.35; N, 6.65, 測定値(%) C, 54.01; H, 3.52; N, 6.43.

【0377】[実施例119] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2, 3-ジブromoマレインアミド酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンと2, 3-ジブromoマレイン酸無水物を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 119~120°C (decomp.); IR ν _{max} cm⁻¹ 2212, 1674, 1608, 1584; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.05 (2H, m), 2.18~2.33 (4H, m), 3.67 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.89 (1H, s), 10.86 (1H, s); MS (FAB) m/z 513 [(M⁺+4)+1], 511 [(M⁺+2)+1], [509 (M⁺)+1]; 元素分析値C₁₉H₁₄Br₂N₂O₃Sの計算値(%) C, 44.73; H, 2.77; N, 5.49, 測定値(%) C, 44.92; H, 3.13; N, 5.39.

【0378】[実施例120] 4-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル-3-カルボキシ-3-ブテン酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンと(cis)-アコニチン酸無水物を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 131~132°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν _{max} cm⁻¹ 2212, 1718, 1634, 1582, 1550; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.05 (2H, m), 2.19~2.33 (4H, m), 3.32 (2H, s), 3.67 (1H, m), 6.46 (1H, s), 7.36~7.33 (1H, m), 7.43 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.6

3 (1H, d), 7.97 (1H, s), 10.47 (1H, s), 12.59 (1H, br), 12.96 (1H, br); MS (FAB) m/z 411 (M⁺+1); 元素分析値C₂₁H₁₈N₂O₅S \cdot 1/2H₂Oの計算値(%) C, 60.13; H, 4.57; N, 6.68, 測定値(%) C, 60.44; H, 4.55; N, 6.62.

【0379】[実施例121] (cis)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1, 2-シクロヘキサンアミド酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンと(cis)-1, 2-シクロヘキサジカルボン酸無水物を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 179~180°C (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR ν _{max} cm⁻¹ 2216, 1706, 1606, 1584, 1544; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31~2.31 (14H, m), 2.60~2.61 (1H, m), 2.94~2.95 (1H, m), 3.62~3.70 (1H, m), 7.29 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.97 (1H, s), 9.91 (1H, s), 11.95 (1H, br s); MS (FAB) m/z 409 (M⁺+1); 元素分析値C₂₃H₂₄N₂O₃S \cdot 1/4H₂Oの計算値(%) C, 66.89; H, 5.98; N, 6.78, 測定値(%) C, 66.95; H, 5.95; N, 6.75.

【0380】[実施例122] (trans)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1, 2-シクロヘキサンアミド酸: 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンと(trans)-1, 2-シクロヘキサジカルボン酸無水物を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 200~201°C (再結晶溶媒: クロロホルム); IR ν _{max} cm⁻¹ 2216, 1726, 1666, 1644, 1608, 1582, 1500; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85~2.55 (16H, m), 3.62~3.70 (1H, m), 7.29 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.96 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.08 (1H, s); MS (FAB) m/z 409 (M⁺+1); 元素分析値C₂₃H₂₄N₂O₃Sの計算値(%) C, 67.62; H, 5.92; N, 6.86, 測定

値(%) C, 67.51; H, 5.86; N, 6.83.

【0381】[実施例123] N-(3-(2-(2-ベンゾチアゾール)エチニル)フェニル)マレインアミド酸: 3-(2-(2-ベンゾチアゾール)エチニル)アニリンと無水マレイン酸を実施例111と同様に処理し、表題物を得た。

融点 169~171°C (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1702, 1628, 1554; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.33 (1H, d), 6.50 (1H, d), 7.44~7.50 (2H, m), 7.68 (1H, d), 8.05~8.10 (2H, m), 8.18 (1H, s), 10.57 (1H, s), 12.95 (1H, s); MS (FAB) m/z 349 (M⁺+1).

【0382】[実施例124] (Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)シンナムアミド:

(工程1) 2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒドの合成

参考例19のカルボン酸16gをエタノール100mlに溶解し、0°Cで攪拌下に水素化ホウ素ナトリウム3.57gを徐々に加えた。反応液を室温で12時間攪拌した後、氷水100mlを加え、シュウ酸を加えて中和した。これを塩化メチレンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた油状物を、精製することなくトルエン100ml及び活性二酸化マンガンを15.3gを加え、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)で精製し、2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒド4.5gを淡黄色油状物として得た。

IR_{max} cm⁻¹ 1726; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.91 (2H, dt), 7.39 (2H, dt), 10.19 (1H, s).

【0383】(工程2) 2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾリル)フェニルメタノールの合成

2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒド910mgをTHF 20mlに溶解し、0°Cで攪拌下にフェニルマグネシウムブロミド(1MのTHF溶液)5mlを加えた。反応液を同温度で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液30mlを加えた。混合液を酢酸エチルで抽出し、抽出層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶

媒を留去して得る残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)で精製し、2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルメタノール916mgを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.01 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 5.65 and 5.67 (2H, each d), 6.11 (1H, d), 6.88 (2H, dt), 7.25~7.48 (7H, m).

【0384】(工程3) 5-ベンゾイル-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成
2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルメタノールを工程1と同様に活性二酸化マンガンを酸化し、5-ベンゾイル-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 61~62°C; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.82 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.42 (2H, dt), 7.53 (2H, t), 7.67 (1H, t), 8.34 (2H, d).

【0385】(工程4) (Z)-エチル 3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)桂皮酸の合成

水素化ナトリウム(60%油性)148mgをTHF 15mlに懸濁し、0°Cでトリエチルフォスフォノ酢酸832mgを加え、1時間攪拌した。反応液に、0°Cで5-ベンゾイル-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール909mg THF 5ml溶液を加え、さらに同温度で1時間攪拌した。反応液に水30mlを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)で精製し、(Z)-エチル 3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)桂皮酸900mgを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.05 (3H, t), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, q), 5.77 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.29~7.49 (7H, m).

【0386】(工程5) (Z)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)桂皮酸の合成

(Z)-エチル 3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)桂皮酸を実施例56と同様に処理し、(Z)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)桂皮酸を得

た。

融点 126℃; IR_{max} cm⁻¹ 2596, 1712; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.79 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.27~7.54 (7H, m); MS (FAB) m/z 336 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₁₈H₁₆N₄O₃ の計算値(%) C, 64.28; H, 4.79; N, 16.66, 測定値(%) C, 64.02; H, 4.93; N, 16.61.

【0387】(Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)シンナムアミドの合成
3-(2-(2-ベンゾチアゾール)エチニル)アニリンと(Z)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)桂皮酸を実施例103の工程1と同様に処理し、(Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)シンナムアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.41 (6H, m), 3.70 (1H, m), 3.76 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.82 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.27~7.40 (9H, m), 7.55 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.96 (1H, s).

【0388】(工程7) (Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)シンナムアミドの合成

(Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)シンナムアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 127~129℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85~2.33 (6H, m), 3.66 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.30~7.59 (8H, m), 7.93 (1H, s), 10.69 (1H, s); MS (FAB) m/z 453 (M⁺ + 1).

【0389】[実施例125] (E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロペンアミド:

(工程1) (E)-エチル 2-フルオロ-3-(2-

(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸の合成

2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒドとトリエチル 2-フルオロフォノ酢酸を実施例124の工程4と同様に処理し、(E)-エチル 2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロペンアミドを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (3H, t), 3.80 (3H, s), 4.22 (2H, q), 5.70 (2H, s), 6.73 (1H, d), 6.89 (2H, d), 7.34 (2H, d).

【0390】(工程2) (E)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸の合成

エチル (E)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸を実施例56と同様に処理し、(E)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸を得た。

融点 65℃; IR_{max} cm⁻¹ 2952, 2844, 2728, 2616, 2532, 1750; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.82 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.93 (2H, d), 7.00 (1H, d), 7.38 (2H, d); 元素分析値 C₁₂H₁₁FN₄O₃ の計算値(%) C, 51.80; H, 3.98; N, 20.14, 測定値(%) C, 51.92; H, 4.09; N, 20.22.

【0391】(工程3) (E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロペンアミドの合成

3-(2-(2-ベンゾチアゾール)エチニル)アニリンと(E)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸を実施例103の工程1と同様に処理し、(E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロペンアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.42 (6H, m), 3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.90~7.00 (4H, m), 7.35~7.41 (4H, m), 7.84 (1H, dt), 7.95 (1H, s), 11.74 (1H, s).

【0392】(工程4) (E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロベンアミドの合成

(E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロベンアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 211~212℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2212, 1672; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.33(6H, m), 3.67(1H, m), 7.23(1H, d), 7.45~7.54(3H, m), 7.74(1H, d), 8.07(1H, s), 11.14(1H, s); MS(FAB) m/z 395(M⁺+1); 元素分析値C₁₉H₁₅FN₆OS·1/2H₂Oの計算値(%) C, 56.57; H, 4.00; N, 20.83, 測定値(%) C, 56.37; H, 3.87; N, 20.67.

【0393】[実施例126] (Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロベンアミド:

(工程1) (Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロベンアミドの合成

実施例125の工程3でZ-異性体を分離し、(Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロベンアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92~2.44(6H, m), 3.70(1H, m), 3.81(3H, s), 5.75(2H, s), 6.91(2H, d), 6.97(1H, s), 7.35~7.43(4H, m), 7.68(1H, m), 7.87(1H, d), 8.10(1H, m).

【0394】(工程2) (Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロベンアミドの合成

(Z)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロベンアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点125~128℃; 元素分析値C₁₉H₁₅FN₆OS·1/2H₂Oの計算値(%) C, 56.57; H, 4.00; N, 20.83, 測定値(%)

C, 56.86; H, 4.29; N, 20.00.

【0395】[実施例127] (E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-ブテンアミド:

(工程1) 1-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)エタノールの合成

2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒドとメチルマグネシウムブロミド(3Mのエーテル溶液)を実施例124の工程2と同様に処理し、1-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)エタノールを得た。

融点61~62℃; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.65(3H, d), 2.56(1H, d), 3.80(3H, s), 5.16(1H, m), 5.67(2H, s), 6.89(2H, dt), 7.34(2H, dt).

【0396】(工程2) 2-アセチル-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

1-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)エタノールを実施例124の工程3と同様に処理し、2-アセチル-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 66~67℃; IR ν_{\max} cm⁻¹ 1718; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.74(3H, s), 3.80(3H, s), 5.77(2H, s), 6.90(2H, d), 7.39(2H, d).

【0397】(工程3) エチル (E)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ブテン酸の合成

2-アセチル-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例125の工程1と同様に処理し、エチル (E)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ブテン酸を油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00(3H, t), 2.17(3H, d), 3.80(3H, s), 4.04(2H, q), 5.70(2H, s), 6.90(2H, d), 7.36(2H, d).

【0398】(工程4) (E)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ブテン酸の合成

エチル (E)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ブテン酸を実施例56と同様に処理し、(E)-2-

フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ブテン酸を油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.36 (3H, d), 3.81 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.93 (2H, d), 7.38 (2H, d).

【0399】(工程5) (E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ブテンアミドの合成

3-(2-(2-ベンゾチアゾール)エチニル)アニリンと(E)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ブテン酸を実施例103の工程1と同様に処理し、(E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ブテンアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.89~2.39 (6H, m), 3.69 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.89 (2H, dt), 7.29~7.40 (4H, m), 7.59 (1H, d), 7.81 (1H, s), 9.24 (1H, s).

【0400】(工程6) (E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ブテンアミドの合成

(E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ブテンアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 199~200°C; IR ν_{max} cm^{-1} 2216, 1672; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.88~2.27 (6H, m), 3.66 (1H, m), 7.42~7.47 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.93 (1H, s), 10.74 (1H, s); MS (FAB) m/z 409 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{OS} \cdot 3/4 \text{H}_2\text{O}$ の計算値(%) C, 56.93; H, 4.42; N, 19.92, 測定値(%) C, 57.13; H, 4.18; N, 19.80.

【0401】[実施例128] (E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イ

ル)-2-プロペンアミド:

(工程1) エチル (E)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸の合成

2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒドとトリエチル フォノ酢酸を実施例124の工程4と同様に処理し、エチル (E)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸を得た。

融点 36°C; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.33 (3H, t), 3.80 (3H, s), 4.27 (2H, q), 5.70 (2H, s), 6.90 (2H, dt), 7.35 (2H, dt), 7.66 (1H, d).

【0402】(工程2) (E)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸の合成

エチル (E)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸を実施例56と同様に処理し、(E)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸を得た。

融点 167~169°C; IR ν_{max} cm^{-1} 2688, 2268, 2556, 1694; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.36 (2H, dt), 7.76 (1H, d); MS (FAB) m/z 261 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ の計算値(%) C, 55.38; H, 4.65; N, 21.53, 測定値(%) C, 55.34; H, 4.70; N, 21.63.

【0403】(工程3) (E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-プロペンアミドの合成 (E)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)アニリンを実施例103の工程1と同様に処理し、(E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-プロペンアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.94~2.36 (6H, m), 3.70 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.14 (2H, d), 7.34 (4H, m), 7.40 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.83

(1H, s).

【0404】(工程4) (E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-プロペンアミドの合成

(E)-N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-プロペンアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 >300°C; IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1674; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.84~2.31(6H, m), 3.67(1H, m), 7.30~7.59(5H, m), 7.71(1H, d), 8.09(1H, s), 10.75(1H, s); MS(FA) m/z 377(M⁺+1); 元素分析値C₁₉H₁₈N₆OS·1/2H₂Oの計算値(%) C, 59.21; H, 4.45; N, 21.80, 測定値(%) C, 59.03; H, 4.29; N, 21.66.

【0405】[実施例129] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボキサミド:

(工程1) エチル 2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボキシレートの合成

エチル 2-シアノ-1-シクロペンテン-1-カルボキシレートを参考例20と同様に処理し、エチル 2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボキシレートを油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.13(3H, t), 2.05(2H, q), 2.85(2H, t), 2.96(2H, t), 3.79(3H, s), 4.15(2H, q), 5.68(2H, s), 6.86(2H, d), 7.32(2H, d).

【0406】(工程2) 2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボン酸の合成

エチル 2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボキシレートを実施例56と同様に処理し、2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボン酸を得た。

融点 106~108°C; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.99(2H, q), 2.9

3~3.03(2H, m), 3.10~3.33(2H, m), 3.80(3H, s), 5.71(2H, s), 6.91(2H, d), 7.37(2H, d); 元素分析値C₁₅H₁₆N₄O₃の計算値(%) C, 59.99; H, 5.37; N, 18.66, 測定値(%) C, 59.69; H, 5.37; N, 18.19.

【0407】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボキサミドの合成

2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボン酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボキサミドを淡黄色油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.8~2.11(2H, m), 2.28~2.41(4H, m), 3.08(2H, t), 3.16(2H, t), 3.68(1H, m), 3.79(3H, s), 5.76(2H, s), 6.90(2H, d), 6.95(1H, s), 7.29~7.33(2H, m), 7.37(2H, d), 7.78~7.81(1H, m), 7.96(1H, s), 11.58(1H, s).

【0408】(工程4) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボキサミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-1-シクロペンテン-1-カルボキサミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 186~189°C(decomp.); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81~2.09(2H, m), 2.21~2.28(4H, m), 2.94~2.99(4H, m), 3.67(1H, m), 7.38(1H, d), 7.44(1H, t), 7.53(1H, s), 7.67(1H, d), 8.02(1H, s), 10.46(1H, s), 7.30~7.59(5H, m), 7.71(1H, d), 8.09(1H, s), 10.75(1H, s); 元素分析値C₂₂H₂₀N₆OS·1/4H₂Oの計算値

(%) C, 62.76; H, 4.91; N, 19.96. 測定値(%) C, 62.56; H, 5.04; N, 19.53.

【0409】[実施例130] (E, E)-N-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ペンタジエナミド:

(工程1) (E, E)-N-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ペンタジエナミドの合成

参考例17と同様に処理して得られた3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンと(E, E)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ペンタジエナミドを実施例103の工程1と同様に処理し、(E, E)-N-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ペンタジエナミドを得た。

融点 150~151°C; IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1678; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35(6H, d), 3.15(1H, m), 3.80(3H, s), 5.69(2H, s), 6.90(2H, d), 6.94(1H, s), 6.95(1H, d), 7.18~7.68(8H, m), 7.79(1H, br s); MS(FAB) m/z 511(M⁺ + 1); 元素分析値C₂₈H₂₆N₆O₂Sの計算値(%) C, 65.86; H, 5.13; N, 16.46. 測定値(%) C, 65.60; H, 5.10; N, 16.72.

【0410】(工程2) (E, E)-N-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ペンタジエナミドの合成

(E, E)-N-(3-(2-(4-イソプロピル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,4-ペンタジエナミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 212~214°C(再結晶溶媒:クロロホルム-メタノール); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27(6H, d), 3.08(1H, m), 6.54(1H, d), 7.22(1H, d), 7.36~7.54(5H, m), 7.69(1H, d), 8.07(1H, s), 10.46(1H, s); 元素分析値C₂₀H₁₈N₆O₂Sの計算値(%) C, 61.52; H, 4.65; N, 21.52. 測定値(%)

C, 61.50; H, 4.73; N, 21.52.

【0411】[実施例131] 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾイル-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオドベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールの合成

3-イオド-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド582mg及び1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール380mgにTHF10ml及びN, N'-テトラメチルエチレンジアミン1mlを加え、攪拌下78°Cでリチウムヘキサメチルジシラジド(1MのTHF溶液)2mlを、5分間を要して滴下した。反応液を、さらに同温度で30分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム10mlを加え、室温に戻した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、5-(3-イオドベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールを得た。

融点86~89°C; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.76(3H, s), 5.88(2H, s), 6.83~6.85(2H, m), 7.27(1H, t), 7.34~7.37(2H, m), 8.00(1H, d), 8.41(1H, d), 8.67(1H, s).

【0412】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-イオドベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールと3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールを得た。

融点83~86°C; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92~2.40(6H, m), 3.66~3.76(1H, m), 3.76(3H, s), 5.90(2H, s), 6.83~6.86(2H, m), 6.99(1H, s), 7.35~7.37(2H, m), 7.55(1H, t), 7.87(1H, d), 8.42(1H, d), 8.59(1H, s).

【0413】(工程3) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾイル-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾイル)-1-(4-メトキシベン

ジル) -1H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 191~196°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_νmax cm⁻¹ 3112, 3088, 2944, 2220, 1668, 1596, 1504; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85~2.32 (6H, m), 3.64~3.72 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.75 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.64 (1H, s); MS (EI) m/z 335 (M⁺); 元素分析値 C₁₇H₁₃N₅O S の計算値 (%) C, 60.88; H, 3.91; N, 20.88, 測定値 (%) C, 60.61; H, 3.95; N, 20.82.

【0414】[実施例132] エチル (E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロペン酸:

(工程1) エチル (E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)プロペン酸の合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールとトリエチル フォスフォノ酢酸を実施例124の工程4と同様に処理し、エチル

(E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)プロペン酸を油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (3H, t), 1.84~2.39 (6H, m), 3.65~3.73 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.12 (2H, q), 5.07 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.77~6.82 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.64 (1H, d).

【0415】(工程2) エチル (E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロペン酸の合成

エチル (E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)プロペン酸を実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 122~124°C (再結晶溶媒: クロロホルム-

n-ヘキサン); IR_νmax cm⁻¹ 2216, 1724; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.10 (3H, t), 1.86~2.37 (6H, m), 3.58~3.67 (1H, m), 4.07 (2H, q), 6.98 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.30~7.44 (4H, m); MS (EI) m/z 405 (M⁺);

元素分析値 C₂₁H₁₉N₅O₂S の計算値 (%) C, 62.21; H, 4.72; N, 17.27, 測定値 (%) C, 62.06; H, 4.66; N, 17.02.

【0416】[実施例133] 3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロペン酸: エチル (E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロペン酸を実施例56と同様に処理し、表題物を得た。

融点 >300°C (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR_νmax cm⁻¹ 2218, 1707, 1629; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88~2.33 (6H, m), 3.64~3.68 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.52 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.70 (1H, d); MS (FAB) m/z 378 (M⁺+1); 元素分析値 C₁₉H₁₅N₅O₂S の計算値 (%) C, 60.46; H, 4.01; N, 18.56, 測定値 (%) C, 60.52; H, 4.15; N, 18.65.

【0417】[実施例134] (E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)アクリロニトリル:

(工程1) (E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)アクリロニトリルの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールとジエチル シアノメチル フォスホン酸を実施例124の工程4と同様に処理し、(E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)アクリロニトリルを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92~2.40 (6H, m), 3.70~3.76 (1H, m), 3.76 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.14 (1H, s), 6.6

2~6.79 (4H, m), 7.00 (1H, s), 7.40~7.42 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.75 (1H, d).

【0418】(工程2) (E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)アクリロニトリルの合成

(E)-3-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)アクリロニトリルを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 179~182°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2220; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83~2.32 (6H, m), 3.62~3.71 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, t), 7.71 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.88 (1H, s); MS (FAB) m/z 359 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₁₉H₁₄N₆S の計算値 (%) C, 62.88; H, 4.03; N, 23.16, 測定値 (%) C, 62.88; H, 4.02; N, 23.13.

【0419】[実施例135] 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノ-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオドフェニル)アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール、及び、5-(3-イオドフェニル)アミノ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-イオドフェニル)アミノ-1H-テトラゾールを実施例1の工程3と同様に処理し、5-(3-イオドフェニル)アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール、及び、5-(3-イオドフェニル)アミノ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを得た。

融点 138~139°C; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.81 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.03 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 7.37 (1H, dd), 7.38 (2H, d), 7.83 (1H, t).

【0420】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール、及び 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノ-2-(4-

メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

上記、ヨウ素体と4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール、及び 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.50 (6H, m), 3.60~3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.21 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.39 (2H, d), 7.43 (1H, d), 7.71 (1H, t).

【0421】(工程3) 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノ-1H-テトラゾールの合成

上記の工程2で得た化合物を、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 133~135°C (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80~2.40 (6H, m), 3.20~3.40 (1H, br s), 3.60~3.80 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.86 (1H, s), 10.09 (1H, s); MS (FAB) m/z 323 (M⁺ + 1).

【0422】[実施例136] 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェノキシ)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-イオドフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールの合成

5-イオド-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール 948g、3-イオドフェノール 741mg 及び炭酸カリウム 1.24g に DMF 20ml を加え、70°C で3日間攪拌した。反応液を水 200ml に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム) で精製し、5-(3-イオドフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールを油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.91~6.87 (2H, m), 7.13 (1H, t), 7.30~7.34 (3H, m), 7.6

0 (1H, d), 7.64 (1H, s).

【0423】(工程2) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-イオドフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールを赤褐色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.40 (6H, m), 3.65~3.74 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.90~6.92 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.32~7.34 (2H, m), 7.40~7.44 (2H, m), 7.48~7.50 (1H, m), 7.53 (1H, s).

【0424】(工程3) 5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェノキシ)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 161~163°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83~2.30 (6H, m), 3.63~3.71 (1H, m), 7.48~7.58 (4H, m), 7.68 (1H, s); MS (EI) m/z 323 (M⁺); 元素分析値 C₁₆H₁₃N₅ OS · 1/4 H₂O の計算値 (%) C, 58.61; H, 4.15; N, 21.36, 測定値 (%) C, 58.85; H, 4.10; N, 21.32.

【0425】[実施例137] 5-(3-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾール:

(工程1) 5-(3-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールの合成

5-(3-エチニルフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールと1-ブromo-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゼンを実施例1の工程4と同様に処理し、5-(3-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.50 (6H, m), 3.60~3.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.98 (1H, m), 7.30~7.40 (3H, m), 7.49 (1H, t), 7.50~7.60 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.77 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.32 (1H, s).

【0426】(工程2) 5-(3-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エチニル)フェニル)-1H-テトラゾールの合成

5-(3-(2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)エチニル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾールを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 106~108°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80~2.40 (6H, m), 3.60~3.80 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, t), 7.60~7.80 (3H, m), 7.80 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.25 (1H, s); MS (FAB) m/z 408 (M⁺+1); 元素分析値 C₂₄H₁₇N₅S の計算値 (%) C, 58.25; H, 3.77; N, 12.82, 測定値 (%) C, 58.51; H, 3.52; N, 12.82.

【0427】[実施例138] N-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-((3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノスルフォニル)ベンズアミド:

(工程1) 4-((3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノスルフォニル)安息香酸の合成

(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリン293mg及びピリジンを塩化メチレン10mlに溶解し、4-クロロスルフォニル安息香酸254mgを加え室温で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸10mlを加え、塩酸メチレン抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンで再結晶し、4-((3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノスルフ

オニル) 安息香酸を得た。

融点 213~216°C (decomp.); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1704, 1602, 1580, 1504, 1338; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89~2.33 (6H, m), 3.64 (1H, m), 7.21~7.24 (1H, m), 7.31~7.40 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.10 (1H, d), 10.76 (1H, s); MS (FAB) m/z 439 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₂H₁₈N₂O₄S₂·H₂O 計算値 (%) C, 57.88; H, 4.42; N, 6.14, 測定値 (%) C, 58.02; H, 4.13; N, 5.86.

【0428】(工程2) N-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノスルフォニル)ベンズアミドの合成

4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノスルフォニル)安息香酸と5-アミノ-1H-テトラゾールを、実施例86と同様に処理し、表題物を得た。

融点 203~206°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1692, 1588, 1548, 1504, 1406, 1338; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83~2.33 (6H, m), 3.66 (1H, m), 7.26 (1H, dt), 7.30~7.39 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.20 (1H, d), 10.78 (1H, s), 12.63 (1H, br); MS (FAB) m/z 506 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₃H₂₉N₇O₃S₂ 計算値 (%) C, 54.64; H, 3.78; N, 19.39, 測定値 (%) C, 54.24; H, 3.83; N, 18.98.

【0429】[実施例139] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルフォンアミド:

(工程1) N-(3-イオドフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルフォンアミドの合成

N-(3-イオドフェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルフォンアミドを実施例1の工程3と同様に処理し、N-(3-イオドフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルフォンアミドを得た。

融点 139~140°C (再結晶溶媒: 塩化メチレ

ン); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.90 (2H, d), 6.95 (1H, t), 7.05~7.07 (1H, m), 7.38 (2H, d), 7.44~7.46 (2H, m), 7.86 (2H, d), 8.23 (2H, d); MS (FAB) m/z 538 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₁H₁₈IN₅O₃S 計算値 (%) C, 46.08; H, 3.31; N, 12.79, 測定値 (%) C, 46.87; H, 3.67; N, 12.15.

【0430】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルフォンアミドの合成

N-(3-イオドフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルフォンアミドと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルフォンアミドを得た。

融点 130~132°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88~2.40 (6H, m), 3.69 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.80 (1H, br s), 6.89 (2H, d), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.21 (1H, t), 7.29 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.19 (2H, d); MS (FAB) m/z 583 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₃₀H₂₆N₆O₃S₂·H₂O 計算値 (%) C, 59.99; H, 4.70; N, 13.99, 測定値 (%) C, 59.91; H, 4.37; N, 13.88.

【0431】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルフォンアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルフォンアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 172~175°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1656, 1602, 1576, 153

8, 1352; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.88~2.40 (6H, m), 3.69 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.80 (1H, br s), 6.89 (2H, d), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.21 (1H, t), 7.29 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.19 (2H, d); MS (FAB) m/z 463 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 (%) C, 56.04; H, 4.06; N, 17.82, 測定値 (%) C, 56.12; H, 3.93; N, 17.94.

【0432】[実施例140] N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミド:

(工程1) N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-プロモベンゼンスルホンアミドの合成

N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-プロモベンゼンスルホンアミドを実施例1の工程3と同様に処理し、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-プロモベンゼンスルホンアミドを得た。

融点 190~192°C (再結晶溶媒: 塩化メチレン-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 1614, 1516, 1348; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.79 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.30 (1H, t), 7.37 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.97 (1H, t), 8.03 (2H, d); MS (FAB) m/z 501 [$(M^+ + 2) + 1$], 499 [$(M^+) + 1$];

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{S}$ 計算値 (%) C, 50.41; H, 3.63; N, 14.00, 測定値 (%) C, 50.73; H, 3.87; N, 13.99.

【0433】(工程2) N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-イオドベンゼンスルホンアミドの合成

N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-プロモベンゼンスルホンアミドを実施例19の工程2と同様に処理し、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-イオドベンゼンスルホンアミドを得た。

融点 197~201°C (再結晶溶媒: 塩化メチレン-

n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 1614, 1516, 1348; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.79 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.15 (1H, t), 7.17 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.86 (1H, d), 8.03 (2H, d), 8.16 (2H, d); MS (EI) m/z 547 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{IN}_5\text{O}_3\text{S}$ 計算値 (%) C, 46.08; H, 3.31; N, 12.79, 測定値 (%) C, 46.36; H, 3.48; N, 12.66.

【0434】(工程3) N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-イオドベンゼンスルホンアミドと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミドを得た。

融点 167~169°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2216, 1614, 1514, 1480, 1388, 1846; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.89~2.40 (6H, m), 3.72 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.88 (2H, d), 7.00 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.21 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.39 (1H, t), 7.57 (1H, dt), 7.72 (1H, dt), 8.03 (1H, t), 8.03 (2H, d); MS (FAB) m/z 583 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 計算値 (%) C, 61.36; H, 4.55; N, 14.31, 測定値 (%) C, 61.21; H, 4.49; N, 14.31.

【0435】(工程4) N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 139~142°C (decomp.) (再結晶溶

媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2220; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83~2.34(6H, m), 3.67(1H, m), 7.34(2H, d), 7.57(1H, s), 7.68(1H, t), 7.90~7.94(4H, m), 8.06(1H, t), 10.87(1H, s); MS(FAB) m/z 463(M⁺+1); 元素分析値C₂₂H₁₈N₆O₂S₂·H₂O計算値(%) C, 54.99; H, 4.19; N, 17.14, 測定値(%) C, 54.69; H, 3.97; N, 17.18.

【0436】[実施例141] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) 4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸の合成
エチル 4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を実施例56と同様に処理し、4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.75(3H, s), 5.94(2H, s), 6.96(2H, d), 7.41(2H, d), 8.11(2H, d), 8.16(2H, d); 元素分析値C₁₆H₁₄N₄O₃計算値(%) C, 61.93; H, 4.55; N, 18.06, 測定値(%) C, 61.59; H, 4.56; N, 17.80.

【0437】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成
4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを黄色泡状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.41(6H, m), 3.70(1H, m), 3.80(3H, s), 5.76(2H, s), 6.91(2H, d), 6.96(1H, s), 7.38~7.41(4H, m), 7.71~7.75(1H, br), 7.89(1H, d), 7.97(2H, d), 8.27(2H, d); MS(FAB) m/z 547(M⁺

+1).

【0438】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 225~227℃(再結晶溶媒:クロロホルム-メタノール); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83~2.35(6H, m), 3.68(1H, m), 7.42(1H, d), 7.50(1H, t), 7.53(1H, s), 7.89(1H, dd), 8.16(1H, d), 8.19(2H, d), 8.23(2H, d), 10.58(1H, br); MS(FAB) m/z 427(M⁺+1); 元素分析値C₂₃H₁₈N₆OS計算値(%) C, 64.77; H, 4.25; N, 19.70, 測定値(%) C, 64.64; H, 4.33; N, 19.47.

【0439】[実施例142] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) 3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸の合成
エチル 3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を実施例56と同様に処理し、3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.75(3H, s), 5.92(2H, s), 6.97(2H, d), 7.41(2H, d), 7.69(1H, t), 8.08(1H, d), 8.27(1H, d), 8.58(1H, s).

【0440】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを得た。

融点140~142℃; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92~2.39(6H,

m), 3.69 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.95 (1H, s), 7.35~7.41 (4H, m), 7.61 (1H, t), 7.73 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.57 (1H, s).

【0441】(工程3) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点168~170°C; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.87~2.31 (6H, m), 3.68 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.81 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.65 (1H, s), 10.66 (1H, s); 元素分析値C₂₃H₁₈N₆O S·1/4H₂O計算値(%) C, 64.10; H, 4.33; N, 19.5, 測定値(%) C, 63.83; H, 4.17; N, 19.59.

【0442】[実施例143] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシン:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシン エチル エステルの合成
3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸とN-(4-(2-(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシン エチル エステルを実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシン エチル エステルを油状物として得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (3H, t), 1.88~2.41 (6H, m), 3.68 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.26 (2H, q), 4.60 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.86~6.90 (2H, m), 6.96 (1H, s),

7.11 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.34~7.38 (3H, m), 7.44~7.46 (3H, m), 7.97 (1H, d).

【0443】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシンの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシン エチル エステルを実施例56と同様に処理し、表題物を得た。

融点 94~96°C; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83~2.32 (6H, m), 3.65 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.88 (2H, s), 6.94 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.36 (2H, d), 7.43~7.47 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.92 (2H, d), 12.96 (1H, s).

【0444】[実施例144] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシン エチルエステル:

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシン エチル エステルを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 89~91°C; IR_{max} cm⁻¹ 2216, 1746, 1660; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (3H, s), 1.83~2.32 (6H, m), 3.66 (1H, m), 4.17 (2H, q), 4.67 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.52~7.53 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.93 (2H, d); MS(FAB) m/z 513 (M⁺ +1).

【0445】[実施例145] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシン:

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル)グリシン エチルエステルを実施例56と同様に処理し、表題物を得た。

融点 135~138°C; IR_{max} cm⁻¹ 221

6, 1738, 1656; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.86~2.33 (6H, m), 3.65 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.59 (1H, s), 7.93 (2H, d), 12.95 (1H, s); MS (FAB) m/z 485 ($M^+ + 1$).

【0446】〔実施例146〕 N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-N-メチル-アニリンと4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを油状物として得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.88~2.41 (6H, m), 3.51 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.88 (2H, d), 6.96 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.34~7.38 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.97 (2H, d).

【0447】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 126~128°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2216, 1650; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.83~2.32 (6H, m), 3.42 (3H, s), 3.66 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.53 (2H, d), 7.6

6 (1H, s), 7.91 (2H, d); MS (FAB) m/z 441 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{24}H_{20}N_6$ OS $\cdot 1/4H_2O$ 計算値(%) C, 64.77; H, 4.64; N, 18.88, 測定値(%) C, 64.98; H, 4.75; N, 19.04.

【0448】〔実施例147〕 N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-メチル-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) 4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸の合成

メチル 4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を実施例56と同様に処理し、4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を得た。

NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.45 (3H, s), 8.11 (2H, d), 8.18 (2H, d), 13.2 (1H, br s).

【0449】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-メチル-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-N-メチル-アニリンとを実施例104の工程2と同様に処理し、表題物を得た。

融点 200~202°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2216, 1656, 1606; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.84~2.41 (6H, m), 3.71 (1H, m), 4.46 (3H, s), 7.41 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.88 (1H, d), 8.15~8.16 (3H, m), 8.21~8.24 (2H, m), 10.56 (1H, s); MS (FAB) m/z 441 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{24}H_{20}N_6$ OS $\cdot 1/2H_2O$ 計算値(%) C, 64.13; H, 4.71; N, 18.70, 測定値(%) C, 63.89; H, 4.56; N, 18.66.

【0450】〔実施例148〕 N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルフェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド: 4-(2-(メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルアニリンとを実施例104の工程2と同様に処理し、引き続き実施例1の工程5と同様に処理し、表題

物を得た。

融点 223~225℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノールn-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2208, 1640; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89~2.29 (6H, m), 2.43 (3H, s), 3.66~3.70 (1H, m), 7.31 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.57 (1H, d), 8.21 (4H, s), 10.26 (1H, s); MS (FAB) m/z 441 (M⁺ +1); 元素分析値 C₂₄H₂₀N₆O S · 1/4 H₂O 計算値 (%) C, 64.77; H, 4.64; N, 18.88, 測定値 (%) C, 64.60; H, 4.58; N, 19.08.

【0451】[実施例149] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メトキシ-4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド、及び N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

3-メトキシ-4-(1-(メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)安息香酸、及び 3-メトキシ-4-(2-(メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸の混合物 (1位: 2位 = 1:1) と 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンとを実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メトキシ-4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド、及び N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド (約1:1の混合物) を淡黄色泡状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88~2.39 (6H, m), 3.70 (1H, m), 3.75, 3.77, 3.80 and 3.96 (6H, each s), 5.39 and 5.79 (2H, each s), 6.74 and 6.90 (2H, each d), 6.95~6.97 (2H, m), 7.31 (1/2H, d), 7.38~7.42 (4H, m), 7.57~7.59 (1H, m), 7.77 (1H, m),

7.92 (1/2H, d), 7.95 (1/2H, d), 7.99 (1/2H, d), 8.27 (1/2H, s), 8.44 (1/2H, s).

【0452】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 197~199℃; IR_{max} cm⁻¹ 2208, 1654; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85~2.35 (6H, m), 3.68 (1H, m), 4.10 (3H, s), 7.43 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.29 (1H, m), 10.58 (1H, s); MS (FAB) m/z 457 (M⁺ +1); 元素分析値 C₂₄H₂₀N₆O₂S · H₂O 計算値 (%) C, 60.75; H, 4.67; N, 17.71, 測定値 (%) C, 60.74; H, 4.32; N, 17.16.

【0453】[実施例150] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

3-メチル-4-(2-(メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と 3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンとを実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを淡黄色泡状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.39 (6H, m), 2.71 (3H, s), 3.69 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.38~7.43 (4H, m), 7.73~7.77 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.91 (2H, m), 8.16 (1H, d).

【0454】N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 128~130℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1676, 1654; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.87~2.35 (6H, m), 2.61 (3H, s), 3.68 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.87~7.98 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.29 (1H, m), 10.54 (1H, s); MS (FAB) m/z 441 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₄H₂₀N₆OS · 1/2 H₂O 計算値 (%) C, 64.13; H, 4.71; N, 18.70, 測定値 (%) C, 64.44; H, 4.71; N, 18.70.

【0455】[実施例151] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-6-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-6-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの合成
5-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-6-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドを淡黄色泡状物として得た。
NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.39 (6H, m), 3.70 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.91 (2H, dt), 6.96 (1H, s), 7.37~7.41 (4H, m), 7.64 (1H, d), 7.68 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.84 (1H, s).

【0456】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-6-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-6-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-チ

オフェンカルボキサミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 224~228℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.34 (6H, m), 3.68 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.52 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.08 (1H, t), 8.13 (1H, d), 10.61 (1H, s); MS (FAB) m/z 433 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₁H₁₆N₆OS₂ 計算値 (%) C, 58.32; H, 3.73; N, 19.43, 測定値 (%) C, 58.26; H, 3.90; N, 19.48.

【0457】[実施例152] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

2-メチル-4-(2-(メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンとを実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを得た。

融点 128~130℃; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.40 (6H, m), 2.56 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.95 (1H, s), 7.37~7.41 (3H, m), 7.56 (1H, d), 7.70 (2H, br s), 7.89 (1H, br s), 7.98 (1H, d), 8.03 (1H, s).

【0458】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 135~137℃; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.33 (6H,

m), 2.50 (3H, s), 3.67 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.65 (1H, s); MS (FAB) m/z 431 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{24}H_{20}N_6OS \cdot 1/4H_2O$ 計算値 (%) C, 64.77; H, 4.64; N, 18.88, 測定値 (%) C, 64.87; H, 4.87; N, 18.48.

【0459】[実施例153] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

3-メトキシ-4-(2-(メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンとを実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.90~2.40 (6H, m), 3.70 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.19 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.35~7.42 (4H, m), 7.83~7.90 (4H, m), 8.03 (1H, m), 9.88 (1H, s).

【0460】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 153~155°C (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2212, 1672; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.83~2.33 (6H, m), 3.67 (1H, m), 4.01 (3H, s), 7.40 (1H, dd), 7.47 (1

H, t), 7.54 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 7.82~7.84 (3H, m), 8.08 (1H, s), 10.44 (1H, s); MS (FAB) m/z 457 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{24}H_{20}N_6O_2S$ 計算値 (%) C, 63.14; H, 4.42; N, 18.41, 測定値 (%) C, 63.54; H, 4.58; N, 18.57.

【0461】[実施例154] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

4-(2-(メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシアニリンとを実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.94~2.40 (6H, m), 3.67~3.74 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.17 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.90~6.93 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.32 (1H, dd), 7.40~7.42 (2H, m), 7.98~8.00 (2H, m), 8.27~8.29 (2H, m), 8.59 (1H, dd), 8.65 (1H, s).

【0462】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メトキシフェニル)-2-メトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 186~187°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2216, 1658; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.86~2.31 (6H, m), 3.63~3.72 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.24 (1H, t), 7.51 (1H, dd), 7.55 (1H, s),

7.86 (1H, dd), 8.19 (2H, d), 8.22 (2H, d), 10.04 (1H, s); MS (FAB) m/z 457 (M^+ + 1); 元素分析値 $C_{24}H_{20}N_6O_2S \cdot 1/2H_2O$ 計算値 (%) C, 61.92; H, 4.55; N, 18.05, 測定値 (%) C, 62.18; H, 4.53; N, 18.27.

【0463】[実施例155] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメトキシベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメトキシベンズアミドの合成
4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメトキシ安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメトキシベンズアミドを得た。

融点 97~100°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1}

3288, 2940, 2216, 1656, 1608, 1586, 1548, 1514; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.89~2.42 (6H, m), 3.66~3.74 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.91~6.93 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.37~7.43 (4H, m), 7.69~7.72 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.22 (2H, s), 8.39 (1H, s); MS (EI) m/z 630 (M^+); 元素分析値 $C_{32}H_{25}F_3N_8O_3S$ の計算値 (%) C, 60.95; H, 4.00; N, 13.33, 測定値 (%) C, 60.69; H, 4.16; N, 13.54.

【0464】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメトキシベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメトキシベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 199~202°C (decomp.) (再結晶溶

媒: クロロホルム); IR ν_{max} cm^{-1} 3316, 3104, 2976, 2948, 2868, 2212, 1658, 1624, 1608, 1584, 1548; NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.83~2.31 (6H, m), 3.63~3.72 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.75 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.22 (1H, d), 10.87 (1H, s); MS (FAB) m/z 511 (M^+ + 1); 元素分析値 $C_{24}H_{17}F_3N_6O_2S \cdot 0.25H_2O$ の計算値 (%) C, 55.97; H, 3.42; N, 16.32, 測定値 (%) C, 55.88; H, 3.42; N, 16.44.

【0465】[実施例156] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチルベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチルベンズアミドの合成
4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチル安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチルベンズアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.88~2.41 (6H, m), 3.63~3.72 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.91~6.94 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.36~7.42 (4H, m), 7.66~7.69 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.49 (1H, s).

【0466】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチルベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチルベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 201~205°C (decomp.) (再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 3280, 2948, 2216, 1662, 1608, 1580, 1538; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.31 (6H, m), 3.63~3.71 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.72 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.48 (1H, s), 10.93 (1H, s); MS (EI) m/z 494 (M⁺); 元素分析値 C₂₄H₁₇F₃N₆ OS の計算値 (%) C, 58.29; H, 3.46; N, 17.00, 測定値 (%) C, 58.11; H, 3.61; N, 16.73.

【0467】[実施例157] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロベンズアミドの合成

2-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.08 (2H, m), 2.29~2.41 (4H, m), 3.65~3.77 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.90~6.92 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.36~7.41 (4H, m), 7.72~7.74 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 8.28 (1H, t), 8.50 (1H, d).

【0468】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。融点 179~181°C (deco

mp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR_{max} cm⁻¹ 3268, 2980, 2936, 2216, 1650, 1606, 1582, 1556; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.03 (2H, m), 2.19~2.33 (4H, m), 3.63~3.71 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.94 (1H, t), 7.98~8.03 (2H, m), 8.08 (1H, s), 10.78 (1H, s); MS (FAB) m/z 445 (M⁺+1); 元素分析値 C₂₃H₁₇FN₆OS · 0.75H₂O の計算値 (%) C, 60.32; H, 4.07; N, 18.35, 測定値 (%) C, 60.41; H, 3.84; N, 18.10.

【0469】[実施例158] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

3-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.07 (2H, m), 2.27~2.37 (4H, m), 3.63~3.72 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.89~6.91 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.37~7.41 (4H, m), 7.71~7.76 (3H, m), 7.86 (1H, s), 8.18~8.22 (2H, m).

【0470】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 224~226°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR_{max} cm⁻¹

2976, 2940, 2864, 2212, 1686, 1628, 1604, 1582, 1548; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.03 (2H, m), 2.21~2.33 (4H, m), 3.63~3.71 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.87 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.25 (1H, t), 10.63 (1H, s); MS (FAB) m/z 445 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₃H₁₇FN₆OSF · 0.25H₂O の計算値 (%) C, 61.53; H, 3.93; N, 18.72, 測定値 (%) C, 61.25; H, 3.94; N, 18.39.

【0471】[実施例159] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:
(工程1) 2-(4-フルオロフェノキシ)メチル-4-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸の合成
メチル 2-(4-フルオロフェノキシ)メチル-4-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を実施例56と同様に処理し、2-(4-フルオロフェノキシ)メチル-4-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を得た。

融点 102~104℃; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm -0.01 (9H, s), 0.97 (2H, t), 3.76 (2H, t), 5.54 (2H, s), 5.96 (2H, s), 7.02 (4H, m), 8.25 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.65 (1H, s).

【0472】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)メチル-4-(1 or 2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成
3-フルオロ-4-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理して得られた油状物を、引き続き、実施例76の工程2と同様に脱保護し、表題物を得た。

融点 98~99℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1674; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.32 (6H, m), 3.67 (1

H, quint), 5.38 (2H, s), 6.99~7.02 (2H, m), 7.08~7.12 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.33 (1H, s), 10.76 (1H, s); MS (FAB) m/z 551 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₃₀H₂₃FN₆O₂S · 0.25H₂O の計算値 (%) C, 64.91; H, 4.27; N, 15.14, 測定値 (%) C, 64.87; H, 4.30; N, 15.19.

【0473】[実施例160] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3,5-ジメトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3,5-ジメトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

3,5-ジメトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3,5-ジメトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを淡黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88~2.40 (6H, m), 3.46 (6H, s), 3.65~3.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.71~6.73 (2H, m), 6.90~6.92 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.33~7.37 (2H, m), 7.66~7.69 (1H, m), 8.17 (1H, s), 10.11 (1H, s).

【0474】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3,5-ジメトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3,5-ジメトキシ-3-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 223~226℃ (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2940, 2212, 1650, 1606, 157

8, 1530; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85~2.33 (6H, m), 3.63~3.71 (1H, m), 3.85 (6H, s), 7.37 (2H, s), 7.43 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.89 (1H, d), 8.09 (1H, s), 10.50 (1H, s); MS (FAB) m/z 487 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₅H₂₂N₆O₃ S · 0.25H₂O の計算値 (%) C, 61.15; H, 4.62; N, 17.11, 測定値 (%) C, 61.05; H, 4.65; N, 16.77.

【0475】[実施例161] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2,6-ジメトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2,6-ジメトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

2,6-ジメトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2,6-ジメトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを得た。

融点 174~178℃ (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_νmax cm⁻¹ 3348, 2940, 2212, 1684, 1612, 1584, 1534, 1514; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.39 (6H, m), 3.65~3.73 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.94 (6H, s), 5.76 (2H, s), 6.91~6.93 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.35~7.41 (4H, m), 7.40 (2H, s), 7.52 (1H, s), 7.76~7.79 (1H, m), 7.84 (1H, s); MS (EI) m/z 606 (M⁺); 元素分析値 C₃₃H₃₀N₆O₄ S · 0.5H₂O の計算値 (%) C, 64.37; H, 5.07; N, 13.65, 測定値 (%) C, 64.63; H, 4.91; N, 13.29.

【0476】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2,6-ジメトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成
N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2,6-ジメトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド

ル)エチニル)フェニル)-2,6-ジメトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 169~173℃ (decomp.) (再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン); IR_νmax cm⁻¹ 2976, 2940, 2212, 1606, 1584, 1554; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.31 (6H, m), 3.65~3.74 (1H, m), 3.90 (6H, s), 7.37 (1H, d), 7.43 (2H, s), 7.44 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.73 (1H, d), 8.06 (1H, s), 10.57 (1H, s); MS (FAB) m/z 487 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₅H₂₂N₆O₃ S の計算値 (%) C, 61.71; H, 4.56; N, 17.27, 測定値 (%) C, 61.43; H, 4.55; N, 17.02.

【0477】[実施例162] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-クロロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

2-クロロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-クロロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを黄色アモルファスとして得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.41 (6H, m), 3.65~3.73 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.91~6.93 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.39~7.42 (4H, m), 7.72~7.74 (1H, m), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.24 (1H, s).

【0478】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-クロロ-4-(2-

(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 213~216°C (decomp.) (再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹

2944, 2212, 1644, 1612, 1580, 1548, 1502; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.33 (6H, m), 3.63~3.72 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.13 (1H, dd), 8.22 (1H, d), 10.87 (1H, s); MS (FAB) m/z 461 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₃H₁₇ClN₆OS の計算値 (%) C, 59.93; H, 3.72; N, 18.23, 測定値 (%) C, 59.78; H, 3.79; N, 17.88.

【0479】[実施例163] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロアニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを淡黄色油状物として得た。

IR_{max} cm⁻¹ 2216; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.87~2.45 (6H, m), 3.71 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.00 (1H, s), 7.22 (1H, t), 7.34 (1H, m), 7.42 (2H, d), 7.99 (2H, d), 8.13 (1H, br d), 8.25~8.33 (2H, m), 8.55 (1H, m); MS (EI) m/z 564 (M⁺); 元素分析値 C₃₁H₂₅FN₆O₂S · 0.25H₂O の計算値 (%) C, 65.41; H, 4.52; N, 14.77, 測定値 (%) C, 64.96; H, 4.42; N, 15.01.

【0480】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロ

フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 249~252°C; IR_{max} cm⁻¹ 3300, 2220, 1650; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.77~2.35 (6H, m), 3.68 (1H, m), 7.35 (1H, t), 7.58 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.76 (1H, m), 8.22 (4H, m), 10.50 (1H, s); MS (FAB) m/z 445 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₃H₁₇FN₆OS · H₂O の計算値 (%) C, 59.73; H, 4.14; N, 18.17, 測定値 (%) C, 59.75; H, 3.93; N, 18.08.

【0481】[実施例164] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-クロロ-2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-クロロ-2-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

5-クロロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メチル安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロアニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-クロロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルベンズアミドを得た。

融点 67~69°C (decomp.) (再結晶溶媒: メタノール-水); NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.00 (1H, m), 2.00~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.60~3.70 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.81 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.30~7.40 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, d), 8.43 (1H, s).

【0482】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-クロロ-2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5

—イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-クロロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 130~133°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 1604, 1488, 1426, 1380, 1286; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80~1.90 (1H, m), 1.90~2.10 (1H, m), 2.20~2.40 (4H, m), 3.60~3.80 (1H, m), 3.95 (3H, s), 7.42 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.06 (1H, s), 10.52 (1H, br s); MS (FAB) m/z 475 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₄H₁₉ClN₆OS · H₂O の計算値 (%) C, 54.60; H, 3.94; N, 15.28, 測定値 (%) C, 54.87; H, 3.92; N, 15.18.

【0483】[実施例165] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチルチオ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1): N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メチルチオ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルチオ安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルチオベンズアミドを黄色油状物として得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.08 (2H, m), 2.29~2.38 (4H, m), 2.58 (3H, s), 3.65~3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.95 (1H, s), 7.37~7.41 (4H, m), 7.77~7.84 (2H, m), 7.98~8.00 (2H, m), 8.14 (1H, d), 8.56 (1H, s).

【0484】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2

-メチルチオ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルチオベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 154~156°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2212, 1650, 1606, 1582, 1542; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86~2.02 (2H, m), 2.18~2.31 (4H, m), 2.56 (3H, s), 3.62~3.71 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, s), 10.69 (1H, s); MS (EI) m/z 473 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₄H₂₀N₆OS₂ · 1/4H₂O の計算値 (%) C, 60.42; H, 4.33; N, 17.62, 測定値 (%) C, 60.61; H, 4.39; N, 17.58.

【0485】[実施例166] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロアニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを得た。

融点 156~158°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1656; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91~2.39 (6H, m), 3.65~3.74 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.90~6.92 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.33~7.36 (1H, m), 7.39~7.42 (2H, m), 7.98~8.00 (2H, m), 8.09 (1H, d), 8.27~8.29 (2H, m), 8.77 (1H, dd); MS (F

AB) m/z 565 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{31}H_{25}FN_6O_2S$ の計算値 (%) C, 65.94; H, 4.46; N, 14.89, 測定値 (%)

C, 65.90; H, 4.46; N, 14.77.
【0486】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロフェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 218~220°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2216, 1650; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.85~2.31 (6H, m), 3.62~3.71 (1H, m), 7.44~7.48 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.58~7.62 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 8.18~8.23 (4H, m), 10.46 (1H, s); MS (FAB) m/z 445 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{23}H_{17}FN_6OS$ の計算値 (%) C, 62.14; H, 3.86; N, 18.91, 測定値 (%) C, 61.85; H, 3.93; N, 18.78.

【0487】[実施例167] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-ピリジンカルボキサミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-(2-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)-5-ピリジンカルボキサミド、及び N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-5-ピリジンカルボキサミドの合成

6-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ニコチン酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-1-(2-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)-5-ピリジンカルボキサミド、及びN-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-5-ピリジンカルボキサミド (約1:1の混合物)を得

た。

融点 208~230°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 1690; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.70 and 3.75 (3H, each s), 5.97 and 6.13 (2H, each s), 6.88~6.98 (2H, m), 7.31~7.43 (2H, m), 8.26 and 8.38 (1H, each d), 8.45 and 8.52 (1H, each dd), 9.19 and 9.31 (1H, each d), 13.69 (1H, br s); MS (EI) m/z 311 (M^+); 元素分析値 $C_{15}H_{13}N_5O_3$ の計算値 (%) C, 57.88; H, 4.216; N, 22.50, 測定値 (%) C, 58.24; H, 4.25; N, 22.55.

【0488】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-ピリジンカルボキサミドの合成

上記、工程1の化合物を、実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 149~153°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR ν_{max} cm^{-1} 2212, 1642; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.84~2.35 (6H, m), 3.65~3.72 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.87 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 9.30 (1H, d), 10.79 (1H, s); MS (FAB) m/z 428 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{22}H_{17}N_7OS \cdot 1/4H_2O$ の計算値 (%) C, 61.17; H, 4.08; N, 22.70, 測定値 (%)

C, 61.04; H, 4.14; N, 22.52.

【0489】[実施例168] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2,6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2,6-ジメチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2,6-ジメチル安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキ

シベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2, 6-ジメチルベンズアミドを淡黄色アモルファスとして得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.41 (6H, m), 2.44 (6H, s), 3.65~3.73 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.90~6.93 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.36~7.41 (4H, m), 7.52 (1H, br s), 7.67~7.70 (1H, m), 7.83 (2H, s), 7.91 (1H, s).

【0490】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2, 6-ジメチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2, 6-ジメチルベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 218~222°C (decomp.) (再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1656; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.35 (6H, m), 2.40 (6H, s), 3.63~3.71 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.83 (2H, s), 8.10 (1H, s), 10.74 (1H, s); MS (FAB) m/z 455 (M⁺ + 1); 元素分析値 C₂₅H₂₂N₆ OS · 1/2 H₂O の計算値 (%) C, 64.78; H, 5.00; N, 18.13, 測定値 (%) C, 65.02; H, 5.03; N, 17.83.

【0491】[実施例169] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ブromo-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ブromo-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ブromo安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ブromoベ

ンズアミドをアモルファスとして得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89~2.41 (6H, m), 3.69 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.74~7.81 (13H, m).

【0492】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ブromo-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ブromoベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 173~175°C (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1662; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88~2.28 (6H, m), 3.66 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.96 (2H, s), 8.11 (1H, s), 10.68 (1H, s); MS (FAB) m/z 507 [(M⁺ + 2) + 1], 505 [(M⁺) + 1]; 元素分析値 C₂₃H₁₇BrN₆ OS の計算値 (%) C, 54.66; H, 3.39; N, 16.63, 測定値 (%) C, 54.30; H, 3.86; N, 16.42.

【0493】[実施例170] メチル N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)安息香酸:

(工程1) メチル N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸の合成

メチル 3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-5-ブromo安息香酸 1g、3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリン 695mg、1, 3-ビス(ジフェニルフォスフィノ)プロパン 52mg、及び酢酸 [2] パラジウム 28mg にトリエチルアミン 5ml 及び DMSO 15ml を加えた。反応系を一酸化炭素ガスで置換し、120°C で10時間攪拌した。冷却後、反応液を濃縮した。トルエン 100ml を加え、これを1N塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1)で精製し、エーテルで結晶化させ、メチル N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)アミノカルボニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を得た。

ル) エチニル) フェニル) アミノカルボニル-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル) 安息香酸を得た。

融点 112~120℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1728; NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.87~2.44 (6H, m), 3.70 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.93 (2H, d), 6.97 (1H, s), 7.38~7.45 (4H, m), 7.73 (1H, m), 7.95 (1H, br s), 8.01 (1H, br s), 8.61 (1H, t), 8.82 (1H, t), 8.97 (1H, t); MS (FAB) m/z 605 (M⁺ +1); 元素分析値 C₃₃H₂₈N₆O₄S の計算値 (%) C, 64.58; H, 4.76; N, 13.70, 測定値 (%) C, 64.55; H, 4.66; N, 13.36.

【0494】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-メチルチオ-4-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミドの合成

メチル N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル) アミノカルボニル-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル) 安息香酸を実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 190℃ (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1730; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82~2.36 (6H, m), 3.68 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.45 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.91 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.93 (1H, s), 10.85 (1H, s); MS (FAB) m/z 485 (M⁺ +1); 元素分析値 C₂₅H₂₀N₆O₃S · 1/2H₂O の計算値 (%) C, 60.84; H, 4.29; N, 17.03, 測定値 (%) C, 60.59; H, 4.17; N, 16.85.

【0495】[実施例171] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-エチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミド

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-エチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミドの合成

ル-5-イル) ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-エチル安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-エチルベンズアミドをアモルファスとして得た。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 (3H, t), 1.91~2.39 (6H, m), 2.93 (2H, q), 3.69 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.95 (1H, s), 7.30~8.10 (10H, m).

【0496】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-エチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-エチルメチルチオベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 160~162℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2216, 1652; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26 (3H, t), 1.87~2.33 (6H, m), 2.85 (2H, q), 3.67 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.05 (1H, s), 10.69 (1H, s); MS (FAB) m/z 455 (M⁺ +1); 元素分析値 C₂₅H₂₂N₆OS · 3/4H₂O の計算値 (%) C, 64.15; H, 5.06; N, 17.96, 測定値 (%) C, 64.43; H, 5.13; N, 17.65.

【0497】[実施例172] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-ビニル-4-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-ビニル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ビニル安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) アニ

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-6-メチルチオ-4-(2-(4-メトキシベンジル))-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成
4-(2-(4-メトキシベンジル))-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-6-メチルチオ安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル))-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-6-メチルチオ安息香酸を合成した。

ル) - 2-フルオロ-6-メチルチオベンズアミドを黄色アモルファスとして得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.91~2.40 (6H, m), 2.58 (3H, s), 3.65~3.73 (1H, m), 5.76 (2H, s), 6.91~6.93 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.38~7.42 (4H, m), 7.67~7.70 (1H, m), 7.71~7.74 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.90 (1H, s).

【0502】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-6-メチルチオ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-6-メチルチオベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 182~187°C (decomp.) (再結晶溶媒: エタノール-クロロホルム); IR $_{\text{max}}$ cm^{-1}

2212, 1656; NMR (400MHz, DM SO-d_6) δ ppm 1.84~2.33 (6H, m), 2.62 (3H, s), 3.63~3.72 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.75~7.78 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.05 (1H, s), 11.00 (1H, s); MS (FAB) m/z 491 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{OS}_2$ の計算値 (%) C, 58.76; H, 3.90; N, 17.13, 測定値 (%) C, 58.61; H, 4.12; N, 17.36.

【0503】[実施例175] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-6-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-6-メトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成
4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-6-メトキシ安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミドを淡黄色アモ

ルファスとして得た。

NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.89~2.41 (6H, m), 3.65~3.74 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.91~6.94 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.37~7.39 (2H, m), 7.39~7.42 (2H, m), 7.55~7.58 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.76~7.78 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.88 (1H, s).

【0504】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-6-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 210~213°C (decomp.) (再結晶溶媒: エタノール-クロロホルム); IR $_{\text{max}}$ cm^{-1}

2216, 1680; NMR (400MHz, DM SO-d_6) δ ppm 1.86~2.33 (6H, m), 3.63~3.71 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.42 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, d), 8.05 (1H, s), 10.87 (1H, s); MS (FAB) m/z 475 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ の計算値 (%) C, 60.75; H, 4.04; N, 17.71, 測定値 (%) C, 60.81; H, 4.25; N, 17.62.

【0505】[実施例176] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-イソプロボキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-イソプロボキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成
4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-イソプロボキシ安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-イソプロボキシベンズアミドを得た。

融点 124~125℃(再結晶溶媒:クロロホルム-*n*-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1670; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.58(6H, d), 1.91~2.40(6H, m), 3.66~3.74(1H, m), 3.80(3H, s), 4.97~5.03(1H, m), 5.75(2H, s), 6.89~6.93(2H, m), 6.96(1H, s), 7.34~7.41(4H, m), 7.76~7.79(1H, m), 7.84(1H, s), 7.86~7.88(2H, m), 8.39(1H, d), 10.26(1H, s); MS(EI) m/z 604(M⁺); 元素分析値C₃₄H₃₂N₆O₃ Sの計算値(%) C, 67.52; H, 5.33; N, 13.90, 測定値(%) C, 67.47; H, 5.44; N, 14.02.

【0506】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-イソプロポキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-イソプロポキシベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 207~210℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム); IR_{max} cm⁻¹ 2216, 1672; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41(6H, d), 1.86~2.33(6H, m), 3.63~3.71(1H, m), 4.80~4.86(1H, m), 7.40(1H, d), 7.48(1H, t), 7.53(1H, s), 7.72~7.76(2H, m), 7.79(1H, s), 7.85(1H, d), 8.09(1H, s), 10.38(1H, s); MS(EI) m/z 484(M⁺); 元素分析値C₂₆H₂₄N₆O₂ Sの計算値(%) C, 63.27; H, 5.10; N, 17.03, 測定値(%) C, 63.39; H, 4.87; N, 17.25.

【0507】[実施例177] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド: 4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-イソプロポキシ安息香酸97mg及び塩化アルミニウム53mgに1, 2-ジクロロエタン20mlを加え、20時間加熱還流した。冷却後、反応液を1N塩酸30mlに加え、析出した結晶をろ取り、表題物を得た。

融点 160~163℃(decomp.) (再結晶溶

媒:クロロホルム-エタノール-*n*-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 1644; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.33(6H, m), 3.63~3.71(1H, m), 7.43(1H, d), 7.49(1H, t), 7.53(1H, s), 7.63(1H, dd), 7.71(1H, d), 7.81(1H, d), 8.08(1H, d), 8.10(1H, s), 10.58(1H, s), 11.83(1H, br s); MS(FAB) m/z 443(M⁺+1).

【0508】[実施例178] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ニトロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ニトロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ニトロ安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ニトロベンズアミドを淡黄色アモルファスとして得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88~2.40(6H, m), 3.68(1H, m), 3.81(3H, s), 5.78(2H, s), 6.93(2H, d), 6.96(1H, s), 7.39~7.83(8H, m), 8.47(1H, d), 8.83(1H, s).

【0509】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ニトロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-ニトロベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 >300℃(再結晶溶媒:クロロホルム-メタノール); IR_{max} cm⁻¹ 2204, 1658, 1584, 1536, 1362, 1320; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84~2.33(6H, m), 3.67(1H, m), 7.44(1H, d), 7.50(1H, t), 7.54(1H, s), 7.69(1H, d), 7.99(1H, d), 8.03(1H,

s), 8.52 (1H, d), 8.78 (1H, s), 11.00 (1H, s); 元素分析値 $C_{23}H_{17}N_7O_3S$ の計算値 (%) C, 58.59; H, 3.63; N, 20.79, 測定値 (%) C, 58.20; H, 3.86; N, 20.61.

【0510】[実施例179] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-アミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-アミノ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ニトロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを参考例17と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノベンズアミドを淡黄色アモルファスとして得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.90~2.41 (6H, m), 3.68 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.67 (2H, br), 5.75 (2H, s), 6.91 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.38~7.56 (8H, m).

【0511】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-アミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-アミノベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 164~168°C (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.84~2.33 (6H, m), 3.67 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.11 (1H, s), 10.32 (1H, s); MS (FAB) m/z 442 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{23}H_{19}N_7OS \cdot 3/4H_2O$ の計算値 (%) C, 60.71; H, 4.54; N, 21.55, 測定値 (%) C, 60.88; H, 4.23; N, 21.33.

【0512】[実施例180] N-(3-(2-(4-

シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-イオド-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-イオド-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-イオド安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-イオドベンズアミドをアモルファスとして得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.84~2.39 (6H, m), 3.67 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.94 (1H, s), 7.39~7.41 (4H, m), 7.61 (1H, d), 7.67 (1H, m), 7.72~7.74 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.67 (1H, s).

【0513】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-イオド-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-イオドベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 152~154°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.84~2.34 (6H, m), 3.67 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.76 (2H, d), 8.07 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.58 (1H, s), 10.77 (1H, s);

元素分析値 $C_{23}H_{17}IN_6OS \cdot 1/4H_2O$ の計算値 (%) C, 49.61; H, 3.17; N, 15.09, 測定値 (%) C, 49.45; H, 3.42; N, 15.02.

【0514】[実施例181] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メトキシ-6-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-

ーチアゾリル) エチニル) フェニル) -2-メトキシ-6-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミドの合成
4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシ-6-メチル安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシ-6-メチルベンズアミドを得た。

融点 75~77℃(再結晶溶媒: 水-エタノール);

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.30(6H, m), 2.34(3H, s), 3.60~3.70(1H, m), 3.76(3H, s), 3.88(3H, s), 5.93(2H, s), 6.97(2H, d), 6.98(1H, s), 7.39~8.08(8H, m).

【0515】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-メトキシ-6-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシ-6-メチルベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 181~184℃(再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90~2.30(6H, m), 2.34(3H, s), 3.60~3.70(1H, m), 3.76(3H, s), 3.88(3H, s), 7.39(1H, t), 7.45(1H, d), 7.53~8.08(5H, m), 10.52(1H, br s); MS(FAB) m/z 471(M⁺+1); 元素分析値C₂₅H₂₂N₆O₂S·1/10H₂Oの計算値(%) C, 61.61; H, 4.56; N, 16.97, 測定値(%) C, 61.87; H, 4.80; N, 16.62.

【0516】[実施例182] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-クロロ-6-フルオロ-4-(1 or 2H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-クロロ-6-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミドの合成
4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾ

ール-5-イル)-2-クロロ-6-フルオロ安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズアミドをアモルファスとして得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.30(6H, m), 3.60~3.70(1H, m), 3.76(3H, s), 5.93(2H, s), 6.97(2H, d), 6.98(1H, s), 7.39~8.08(9H, m).

【0517】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-クロロ-6-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 216~236℃(再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90~2.30(6H, m), 2.34(3H, s), 3.60~3.70(1H, m), 3.76(3H, s), 7.39(1H, t), 7.45(1H, d), 7.54~8.08(5H, m), 10.52(1H, br s); MS(FAB) m/z 479(M⁺+1).

【0518】[実施例183] N-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-2-フルオロ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミドの合成

4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ安息香酸と3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル) エチニル) アニリンを、実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル) エチニル) フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロベンズアミドを得た。

融点 212~213℃(再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR_{max} cm⁻¹ 2212, 16

58; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.38 (9H, s), 3.80 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.90~6.93 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.36~7.42 (4H, m), 7.71~7.74 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 8.08 (1H, dd), 8.28 (1H, t), 8.50 (1H, d); MS (FAB) m/z 567 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ の計算値 (%) C, 65.19; H, 4.85; N, 14.71, 測定値 (%) C, 64.96; H, 4.80; N, 14.57.

【0519】(工程2) N-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成
N-(3-(2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 214~216°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム); NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32 (9H, s), 7.47~7.50 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.94 (1H, t), 7.98~8.03 (2H, m), 8.08 (1H, s), 10.77 (1H, s); MS (EI) m/z 446 (M^+); 元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ の計算値 (%) C, 61.25; H, 4.36; N, 18.63, 測定値 (%) C, 61.36; H, 4.42; N, 18.52.

【0520】[実施例184] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ブromo-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-ブromo-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成
3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-5-ブromo安息香酸と3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)アニリンを、実施例103の工程1と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-5-ブromoベンズアミドを得た。

融点 167~174°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2212; NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.87~2.44 (6H, m), 3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.92 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.36~7.42 (4H, m), 7.73 (1H, m), 7.90 (1H, br s), 8.07 (1H, br s), 8.15 (1H, t), 8.45 (1H, t), 8.49 (1H, br s); MS (FAB) m/z 625 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{BrN}_6\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の計算値 (%) C, 57.85; H, 3.70; N, 13.06, 測定値 (%) C, 58.11; H, 4.26; N, 13.31.

【0521】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-5-ブromo-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成
N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-5-ブromoベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 217~222°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.85~2.38 (6H, m), 3.68 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.88 (1H, br d), 8.15 (1H, br t), 8.36 (1H, br t), 8.44 (1H, br t), 8.72 (1H, br t), 10.63 (1H, s); MS (FAB) m/z 505 [$(M^+ + 2) + 1$], 503 [$(M^+) + 1$]; 元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{O}_5 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ の計算値 (%) C, 53.23; H, 3.59; N, 16.20, 測定値 (%) C, 53.54; H, 3.65; N, 15.72.

【0522】[実施例185] N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-ヒドロキシ-6-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-2-メトキシ-6-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例177と同様に処理し、表題物を得た。

融点 214~218°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.90~2.30

(6H, m), 2.34 (3H, s), 3.60~3.70 (1H, m), 7.35 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.82 (1H, d), 8.08 (1H, s), 10.43 (1H, s), 10.52 (1H, s); MS (FAB) m/z 471 ($M^+ + 1$).

【0523】【実施例186】 N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-ヒドロキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-イオドフェニル)-N-ヒドロキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドと4-シクロブチル-2-エチニルチアゾールを実施例1の工程4と同様に処理し、N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-ヒドロキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを油状物として得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.90~2.40 (6H, m), 3.60~3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.35~8.30 (12H, m).

【0524】(工程2) N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)フェニル)-N-ヒドロキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 167~170°C (decomp.) (再結晶溶媒: 酢酸エチル-メタノール); NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.90~2.40 (6H, m), 3.60~3.70 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.64 (1H, t), 7.87 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.30~8.40 (5H, m); MS (FAB) m/z 443 ($M^+ + 1$).

【0525】【実施例187】 N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド:

ド:

(工程1) N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸と4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アニリンを実施例103の工程1と同様に処理し、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドを得た。

融点 179~180°C (再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{max} cm^{-1} 2216, 1662; NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm

1.94~2.40 (6H, m), 3.66~3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.89~6.92 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.38~7.40 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.80 (2H, d), 7.93 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.15 (2H, d); MS (FAB) m/z 547 ($M^+ + 1$);

元素分析値 $C_{31}H_{26}N_6O_2$ Sの計算値(%) C, 68.11; H, 4.79; N, 15.38, 測定値(%) C, 67.79; H, 4.81; N, 15.24.

【0526】(工程2) N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドの合成

N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 245~246°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); IR ν_{max} cm^{-1}

2216, 1654; NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.96~2.32 (6H, m), 3.64~3.72 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.67 (1H, t), 7.89 (1H, d), 8.01~8.04 (3H, m), 8.07 (2H, d), 8.29 (1H, s), 10.65 (1H, s); MS (FAB) m/z 427 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{23}H_{18}N_6OS \cdot 1/4 H_2O$ の計算値(%) C, 64.10; H, 4.33; N, 19.50, 測定値(%) C, 63.89; H, 4.25; N, 19.37.

【0527】[実施例188] N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド:

(工程1) N-(3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸と3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アニリンを実施例104の工程2と同様に処理し、N-(3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドを得た。

融点 185~186℃(再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1658; NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.92~2.40(6H, m), 3.69~3.73(1H, m), 3.79(3H, s), 5.72(2H, s), 6.88~6.90(2H, m), 6.99(1H, s), 7.37~7.39(2H, m), 7.46~7.51(2H, m), 7.72~7.74(1H, m), 7.92~7.96(3H, m), 8.07(1H, s), 8.17(1H, br s), 8.29(1H, s); MS(FAB) m/z 547 (M⁺ +1); 元素分析値C₃₁H₂₆N₆O₂Sの計算値(%) C, 68.11; H, 4.79; N, 15.38, 測定値(%) C, 67.73; H, 4.86; N, 15.22.

【0528】(工程2) N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドの合成

N-(3-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 162~164℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-エタノール); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1662; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.87~2.34(6H, m), 3.64~3.72(1H, m), 7.55(1H, s), 7.61(1H, t), 7.67(1H, t), 7.77(1H, d), 7.89(1H, d), 7.98(1H, d), 8.10(1H, d), 8.32(1H, s), 8.62(1H, s), 10.63(1H, s); MS(FAB) m/z 427 (M⁺ +1);

元素分析値C₂₃H₁₈N₆OS·1/4H₂Oの計算値(%) C, 64.10; H, 4.33; N, 19.50, 測定値(%) C, 64.38; H, 4.33; N, 19.45.

【0529】[実施例189] N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド:

(工程1) N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸と2-メトキシ-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アニリンを実施例103の工程1と同様に処理し、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドをアモルファスとして得た。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90~2.42(6H, m), 3.67~3.75(1H, m), 3.80(3H, s), 4.06(3H, s), 5.74(2H, s), 6.91(2H, d), 6.99(1H, s), 7.40(2H, d), 7.53(1H, t), 7.72(1H, d), 7.77(1H, d), 7.81(1H, dd), 7.96(1H, d), 8.08(1H, s), 8.63(1H, s), 8.65(1H, d).

【0530】(工程2) N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドの合成

N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 220~221℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン); IR ν_{\max} cm⁻¹ 2216, 1682, 1656; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89~2.29(6H, m), 3.66~3.72(1H, m), 3.97(3H, s), 7.55(1H, s), 7.64(1H, d), 7.67(1H, t), 7.74(1H, s), 7.88(1H, d), 8.04(1H, d), 8.05~8.08(1H, m), 8.27(1H, s), 9.86(1H, s); MS(FAB) m/z

427 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{24}H_{20}N_6O_2S \cdot 1/2H_2O$ の計算値 (%) C, 61.92; H, 4.55; N, 18.05, 測定値 (%) C, 62.21; H, 4.42; N, 17.94.

【0531】[実施例190] N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-メチル-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド:

(工程1) N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-メチル-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドの合成

3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)安息香酸とN-メチル-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)アニリンを実施例104の工程2と同様に処理し、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-メチル-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドを得た。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.87~2.41 (6H, m), 3.53 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.88 (2H, d), 6.94 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.24 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.45 (1H, d), 7.62 (1H, s), 8.01 (1H, d).

【0532】(工程2) N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-メチル-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドの合成

N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-メチル-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドを実施例1の工程5と同様に処理し、表題物を得た。

融点 114~117°C (decomp.); IR ν_{max} cm^{-1} 2216, 1650; NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.83~2.32 (6H, m), 3.44 (3H, s), 3.65 (1H, m), 7.33 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.46 (2H, d), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.93 (2H, d);

MS (FAB) m/z 441 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{24}H_{20}N_6OS \cdot 1/2H_2O$ の計算値 (%) C, 64.12; H, 4.71; N, 18.70, 測定値 (%) C, 64.13; H, 4.9

2; N, 19.17.

【0533】[実施例191] N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルベンズアミド: 前記と同様にして得られた、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-メチルベンズアミドを同様に脱保護し、表題物を得た。

融点 225~228°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール); NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.80~2.40 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.60~3.80 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.04 (2H, d), 10.72 (1H, br s); MS (FAB) m/z 441 ($M^+ + 1$); 元素分析値 $C_{24}H_{20}N_6OS \cdot 1/2H_2O$ の計算値 (%) C, 64.12; H, 4.71; N, 18.69, 測定値 (%) C, 63.92; H, 4.65; N, 18.58.

【0534】[実施例192] N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルベンズアミド: 前記と同様にして得られた、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-メチルベンズアミドを同様に脱保護し、表題物を得た。

融点 184~186°C (decomp.) (再結晶溶媒: クロロホルム-メタノール); IR ν_{max} cm^{-1} 1664; NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.80~2.40 (6H, m), 2.56 (3H, s), 3.60~3.80 (1H, m), 7.44 (1H, t), 7.55 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.97 (2H, d), 8.04 (2H, d), 10.78 (1H, br s); MS (FAB) m/z 441 ($M^+ + 1$);

元素分析値 $C_{24}H_{20}N_6OS \cdot 1/2H_2O$ の計算値 (%) C, 64.12; H, 4.71; N, 18.69, 測定値 (%) C, 64.12; H, 4.62; N, 18.52.

【0535】[実施例193] N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルフェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド: 前記と同様にして得られた、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルフェニル)-3-(2

-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドを同様に脱保護し、表題物を得た。

融点 135~138℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-メタノール-n-ヘキサン); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.80~2.40(6H, m), 2.38(3H, s), 3.60~3.80(1H, m), 7.55(1H, s), 7.60~7.70(2H, m), 7.80~7.90(2H, m), 8.00(1H, s), 8.09(1H, d), 8.30(1H, s), 10.20(1H, s); MS(FAB) m/z 441(M⁺+1).

【0536】[実施例194] N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロベンズアミド:前記と同様にして得られた、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-2-フルオロベンズアミドを同様に脱保護し、表題物を得た。

融点 222~226℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-メタノール); IR_{max} cm⁻¹ 1682; NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.90~2.40(6H, m), 3.60~3.80(1H, m), 7.51(1H, t), 7.54(1H, s), 7.90(1H, d), 7.91(1H, d), 7.95(2H, d), 8.05(2H, d), 10.86(1H, s); MS(FAB) m/z 445(M⁺+1).

【0537】[実施例195] N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロベンズアミド:前記と同様にして得られた、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)-6-フルオロベンズアミドを同様に脱保護し、表題物を得た。

融点 226~229℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-メタノール); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.90~2.40(6H, m), 3.60~3.80(1H, m), 7.45(1H, d), 7.48(1H, s), 7.60(1H, s), 7.83(1H, dd), 7.95(2H, d), 8.05(2H, d), 10.88(1H, s); MS(FAB) m/z 445(M⁺+1); 元素分析値C₂₃H₁₇FN₆OS·1/2H₂Oの計算値(%) C, 60.92; H, 4.00; N, 18.53, 測定値(%) C, 60.73; H, 4.12; N,

18.29.

【0538】[実施例196] N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミド:前記と同様にして得られた、N-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチニル)ベンズアミドを同様に脱保護し、表題物を得た。
融点 236~239℃(decomp.) (再結晶溶媒:クロロホルム-メタノール); NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.90~2.40(6H, m), 3.60~3.80(1H, m), 7.55(1H, s), 7.68(1H, t), 7.90~8.00(5H, m), 8.09(1H, d), 8.31(1H, s), 10.54(1H, s); MS(FAB) m/z 445(M⁺+1).

【0539】[実施例197] 製剤例:錠剤の製造
よく粉砕した実施例1の化合物1000mg、乳糖5900mg、結晶セルロース(MCC)2000mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LHPC)1000mg、ステアリン酸マグネシウム100mgをよく混合し、直接打錠法にて1錠100mg中前記化合物10mgを含有する素錠を製造した。この素錠に糖衣またはフィルムコートをして糖衣錠及びフィルムコート錠を製造した。

【0540】[実施例198] 製剤例:錠剤の製造
よく粉砕した実施例157の化合物1000mg、乳糖5900mg、結晶セルロース(MCC)2000mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LHPC)1000mg、ステアリン酸マグネシウム100mgをよく混合し、直接打錠法にて1錠100mg中前記化合物10mgを含有する素錠を製造した。この素錠に糖衣またはフィルムコートをして糖衣錠及びフィルムコート錠を製造した。

【0541】[実施例199] 製剤例:カプセル剤の製造

よく粉砕した実施例1の化合物1000mg、トウモロコシデンプン(コーンスターチ)3000mg、乳糖6900mg、結晶セルロース(MCC)1000mg、ステアリン酸マグネシウム100mgをよく混和して1カプセル120mg中前記化合物10mgを含有するカプセル錠を製造した。

【0542】[実施例200] 製剤例:カプセル剤の製造

よく粉砕した実施例157の化合物1000mg、トウモロコシデンプン(コーンスターチ)3000mg、乳糖6900mg、結晶セルロース(MCC)1000mg、ステアリン酸マグネシウム100mgをよく混和し

て1カプセル120mg中前記化合物10mgを含有するカプセル錠を製造した。

【0543】〔実施例201〕 製剤例：吸入剤の製造
ソルビタンモノオレート50mgを5mlエアゾール用アルミ容器に摂取し、フレオン-111mlを加えて懸濁した。よく粉砕、乾燥した実施例1の化合物50mgを加え超音波を照射して分散させた。100μlの定量バルブを装着し、加圧状態でバルブを介しフレオン-124mlを充填する。1噴射100μlあたり前記化合物1mgを含有する定量噴霧の吸入剤(MDI)を製造した。

【0544】〔実施例202〕 製剤例：吸入剤の製造
ソルビタンモノオレート50mgを5mlエアゾール用アルミ容器に摂取し、フレオン-111mlを加えて懸濁した。よく粉砕、乾燥した実施例157の化合物50mgを加え超音波を照射して分散させた。100μlの定量バルブを装着し、加圧状態でバルブを介しフレオン-124mlを充填する。1噴射100μlあたり前記化合物1mgを含有する定量噴霧の吸入剤(MDI)を製造した。

【0545】式(1)で表される本発明の化合物及びこれらの塩は、例えば気管支狭窄の阻害活性を有しており、喘息やアレルギー反応などの軽減や予防を達成可能な気管支肺薬剤として有用である。本発明の式(1)の化合物の有用な医薬活性の例を以下の試験例により具体的に示すが、本発明の化合物の作用はこれらの試験例で明らかにされたものに限定されることはなく、下記の試験例によって本発明の範囲が限定されることはない。

【0546】〔試験例1〕 モルモット摘出回腸を用いたLTD₄拮抗試験

ハートレー系雄性モルモットの回腸を用い、マグヌス法により測定した、即ち、モルモットを放血致死させた後、回腸を摘出した。回腸を1~1.5cmの長さに切り、さらに縦走筋方向に切開して回腸標本を作製した。この標本を10mlのタイロッド液(35℃、95%酸素-5%炭酸ガス通気)を満たしたマグヌス管に懸垂した後、1gを负荷した。ヒスタミン(10⁻⁴M)で3~4回収縮させた後、LTD₄の収縮反応が安定してからLTD₄の収縮に対する被験物質の作用を検討した。回腸の収縮はアイソトニックトランスデューサー(日本光電：TD-112S)を介してレコーダー(理科電気：R-64VS)に記録した。被験物質はジメチルスル

フォキシド(DMSO)に溶解し、LTD₄(最終濃度10⁻⁸M)添加5分前にマグヌス管内に加えた。成績は、同一標本で溶媒処理したLTD₄による回腸の収縮を対照とし、被験物質を処理したLTD₄による回腸収縮を比較して抑制率を求め、抑制率の一時回帰直線から最小二乗法により50%抑制用量(IC₅₀)を算出した。

【0547】〔試験例2〕 ヒスタミン遊離抑制試験
Sprague-Dawley系雄性ラット(250~350g)を断頭放血死させた後、5U/mlのヘパリンを含有するmodified-Tyrode液[NaCl 124mM, KCl 4mM, CaCl₂ 1.0mM, MgCl₂ 0.5mM, NaH₂PO₄・H₂O 0.64mM, NaHCO₃ 10mM, Glucose 5.6mM, Gelatin 0.05%(w/v)] 20mlをラット腹腔内に注入した。腹部を60秒間軽くマッサージした後、切開して腹腔内液を回収した。腹腔液を遠心分離(250×g, 4℃, 5分間)して得た細胞を、ヘパリンを含まないmodified-Tyrode液で、2回洗浄した。この腹腔浸出細胞液(肥満細胞として約10⁷ cells/ml)に80μlの抗DNP-IgE抗体を加え37℃で30分間インキュベートすることにより肥満細胞を感作した。その後、腹腔浸出細胞液に含まれる肥満細胞数が8×10⁵ cells/mlになるようにヘパリンを含まないmodified-Tyrode液を加えて調整した。この細胞浮遊液250μlに抗原(最終濃度30ng/ml)を含む被験溶液を50μl添加して37℃で5分間インキュベーションした後、反応停止液[NaCl 120mM, KCl 5mM, EDTA 1mM, Tris-HCl(pH=7.4) 25mM, BSA 200μg/ml] 200μlを加え反応を停止させた。その後、遠心分離(250×g, 4℃, 5分間)して得た上清250μl中のヒスタミン濃度をShoreらの方法を用いて測定した。被験物質は抗原の添加と同時に加え、その抑制効果は各濃度の抑制率の一次回帰直線から最小二乗法により算出した50%抑制用量(IC₅₀)で示した。

【0548】モルモット摘出回腸を用いたLTD₄拮抗試験及びヒスタミン遊離抑制試験における実施例化合物のIC₅₀値は以下の通りであった。

【0549】

【表1】

被験物質 (実施例番号)	回腸収縮抑制率 (IC ₅₀)	ヒスタミン遊離 抑制作用(IC ₅₀)
1	3.6×10 ⁻⁸	6.5×10 ⁻⁸
4	1.9×10 ⁻⁸	1.2×10 ⁻⁷
5	2.8×10 ⁻⁸	1.5×10 ⁻⁷
6	3.0×10 ⁻⁸	1.2×10 ⁻⁷

7	1.2×10^{-8}	9.9×10^{-8}
17	1.2×10^{-8}	7.5×10^{-7}
20	1.3×10^{-7}	2.2×10^{-7}
23	2.0×10^{-7}	1.5×10^{-7}
25	1.7×10^{-7}	1.2×10^{-7}
26	2.8×10^{-7}	1.1×10^{-8}
35	1.1×10^{-7}	1.0×10^{-7}
39	1.3×10^{-8}	1.7×10^{-7}
40	6.6×10^{-8}	2.8×10^{-7}
41	7.9×10^{-8}	3.1×10^{-7}
42	2.7×10^{-8}	2.0×10^{-6}
45	4.1×10^{-8}	1.8×10^{-6}
68	7.3×10^{-9}	3.5×10^{-8}
69	7.8×10^{-9}	1.1×10^{-7}
70	1.5×10^{-8}	7.1×10^{-7}
76	1.1×10^{-8}	2.4×10^{-7}
78	2.6×10^{-9}	5.5×10^{-7}
101	2.2×10^{-8}	5.4×10^{-7}
103	1.5×10^{-8}	1.2×10^{-9}
104	4.9×10^{-8}	1.5×10^{-8}
110	3.2×10^{-8}	1.3×10^{-7}
125	2.0×10^{-9}	2.7×10^{-8}
126	1.9×10^{-9}	2.6×10^{-7}
127	1.8×10^{-9}	3.8×10^{-7}
129	7.0×10^{-9}	7.0×10^{-7}
131	8.5×10^{-8}	1.7×10^{-7}
141	9.4×10^{-10}	5.9×10^{-9}
142	1.9×10^{-9}	5.4×10^{-7}
152	2.5×10^{-10}	1.5×10^{-8}
153	5.4×10^{-10}	7.4×10^{-9}
155	1.0×10^{-8}	7.4×10^{-9}
157	5.7×10^{-10}	9.3×10^{-9}
161	2.3×10^{-10}	7.0×10^{-9}
162	7.9×10^{-10}	1.8×10^{-9}
163	1.1×10^{-9}	8.2×10^{-8}
164	2.6×10^{-9}	1.0×10^{-7}
165	1.0×10^{-9}	9.4×10^{-9}
167	4.5×10^{-9}	1.0×10^{-7}
168	8.2×10^{-10}	3.1×10^{-8}
172	1.6×10^{-9}	4.7×10^{-10}
173	6.4×10^{-10}	4.1×10^{-8}
174	6.6×10^{-10}	4.0×10^{-8}
175	2.0×10^{-10}	1.8×10^{-8}
179	2.6×10^{-9}	8.1×10^{-8}
180	2.3×10^{-10}	2.5×10^{-8}
181	1.1×10^{-10}	5.9×10^{-8}
182	2.3×10^{-9}	2.6×10^{-8}
183	1.8×10^{-9}	5.5×10^{-9}
189	1.2×10^{-8}	1.7×10^{-8}
196	4.2×10^{-8}	7.8×10^{-8}

【0550】〔試験例3〕 LTD₄ 誘発気道収縮抑制試験

ハートレー系雄性モルモットを用い、ウレタン麻酔下（1.5g/5ml/kg, i. p.）に気管カニューレー及び静脈カニューレーを挿着した。人工呼吸器を気管カニューレーに接続し、換気量約10ml/kg、換気回数60回/分で人工呼吸を行った。LTD₄ 投与5分前にプロプラノロール（1mg/kg）、3分前にスクシニルコリン（1mg/kg、自発呼吸を停止させるため）さらに2分前にインドメタシン（2mg/kg）を静脈内投与した。換気量を気道内圧が10cmH₂O/l/sec. となるように調節した後、LTD₄（4μg/kg）を静脈内投与して気道収縮を惹起させた。

被験物質は、0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）に懸濁して惹起前の至適投与時間に経口投与した。気道収縮は気管を完全閉塞して得られた最大反応に対する百分率で表し、抑制率は溶媒投与群のLTD₄ による最大収縮率をコントロールとして被験物質投与群の最大収縮率から求めた。成績は抑制率の一時回帰直線から最小二乗法により求めた50%抑制用量（ID₅₀）で示した。実施例化合物のLTD₄ 誘発気道収縮抑制試験におけるID₅₀値は以下の通りであった。また、気道収縮抑制の持続時間は被験物質を経口投与（10mg/kg）して8時間または12時間後の抑制率を測定した。

【0551】

【表2】

被験物質 (実施例番号)	ID ₅₀ (mg/kg)	活性持続[10mg/kg(p.o.)]	
		8h	12h
1	1.1	75%	
4	1.3	60%	
5	2.6		
6	2.4	76%	
17	4.1		
20	3.1		
39	1.3	67%	
42	2.7		
45	1.9		
78	5.1		
125	3.8	75%	
127	1.9		
150	3.0		
152	0.7		
155	2.0		
157	0.4		81%

【0552】〔試験例4〕 PCA (Passive cutaneous anaphylaxis) 反応抑制試験

Sprague-Dawley系雄性ラット（170～220g）の背部を剪毛した後、生理的食塩水で15倍に希釈した、抗egg albuminラット血清（ラット48時間PCA titer:514倍）を背部2カ所に皮内注射（50μl/site）して感作した。感作後48時間に5/mgのegg albuminを含む0.5%エバンスブルー生理的食塩水1mlを静脈内投与してPCA反応を惹起した。30分後断頭放血死させ、背部の青染部を切り取り、Katayamaらの方法2)で皮膚青染部の色素を抽出測定した。被験物質は、0.5%カルボキシメチルセルロースに懸濁して惹起直前の至適投与時間に経口投与した。成績は溶媒投与

群の色素漏出量から抑制率を求め、抑制率の回帰直線から最小二乗法により求められた50%抑制濃度（ID₅₀）で示した。PCA試験のID₅₀値は以下の通りであった。

【0553】

【表3】

被験物質 (実施例番号)	抑制率 (ID ₅₀)
1	1.5
4	2.3
5	3.6
6	2.4
7	0.5

19	0.6
39	2.3
125	3.1
153	4.1
157	3.8

【0554】〔試験例5〕 光安定性試験

被験物質の濃度が10 μ g/mlになるようにメタノールに溶解し、メンブランフィルターで濾過した。この溶液を容量5mlの透明ガラスサンプル管に3mlずつ分注し、試料とした。一本はコントロールとして遮光し、もう一本は横置きにして光照射（蛍光灯：1000lx×時間）を行った。遮光条件下、逆相液体クロマトグラフ法により当該化合物のピーク面積を得、以下の式に従って残存率を求めた。

残存率(%) = 光照射した試料のピーク面積 / 遮光した試料のピーク面積 × 100

液体クロマトグラフ法での分析条件は以下の通りである。分析カラムは資生堂UG-120(4.6mm ϕ ×

250mm)を用い、移動層には0.01%トリフルオロ酢酸水溶液：メタノール=2:1(v/v)の溶液を用いた。検出はUV検出器を用い、検出波長は下記表4に示す通りとした。

【0555】光安定性試験の結果、2重結合化合物

[(E)-4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エテニル)フェニル)アミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソブチル酸(R024-5913)(特開平2-69468号)及び(E)-2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エテニル)フェニルアミノ)-2-オキソエチル安息香酸(特開平6-80654号)の残存率がそれぞれ55.5%及び56.4%であったのに対し、3重結合化合物[実施例1、141、142及び187の化合物]の残存率とともに100%を示し、分解物の生成を認めなかった。溶液状態の光安定性試験結果(蛍光灯：1000lx、3時間)を表4に示す。

【0556】

【表4】

被験物質	残存率(%)	検出波長
実施例1の化合物	101.4	315nm
実施例141の化合物	100.4	253nm
実施例142の化合物	99.9	312nm
実施例187の化合物	99.9	300nm
特開平2-69468号公報に記載の化合物 ^A	55.5	240nm
特開平6-80654号公報に記載の化合物 ^B	56.4	235nm

A: (E)-4-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エテニル)フェニル)アミノ)-2,2-ジエチル-4-オキソブチル酸(R024-5913)

B: (E)-2-(3-(2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エテニル)フェニルアミノ)-2-オキソエチル安息香酸

【0557】〔試験例6〕 安全性試験

Sprague-Dawley系ラットに、実施例1、4、6、7、39、及び157の化合物を1日1回、2

50mg/kgを14日間経口投与したところ、いずれの化合物の投与においても、死亡例は認められなかった。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

A61K 31/53

C07D 277/24

277/26

277/28

277/34

277/36

識別記号

ACD

FI

A61K 31/53

C07D 277/24

277/26

277/28

277/34

277/36

ACD

277/38
277/56
417/10 2 1 3
 2 5 5
 2 5 7
 2 6 1
 2 6 3
 2 7 1
 3 1 1
417/14 2 1 3
 2 3 9
 2 5 7
471/04 1 1 7

(72)発明者 小笠原 共実
東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第
一製薬株式会社東京研究開発センター内
(72)発明者 内藤 博之
東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第
一製薬株式会社東京研究開発センター内

277/38
277/56
417/10 2 1 3
 2 5 5
 2 5 7
 2 6 1
 2 6 3
 2 7 1
 3 1 1
417/14 2 1 3
 2 3 9
 2 5 7
471/04 1 1 7 A

(72)発明者 長谷川 雅司
東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第
一製薬株式会社東京研究開発センター内
(72)発明者 春田 誠
東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第
一製薬株式会社東京研究開発センター内